

Aus dem Pathologischen Institut der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff

DAS VERHALTEN DES LYMPHORETIKULÄREN GEWEBES BEI RATTEN
NACH STRAHLEN- UND CORTISONBEHANDLUNG IN
KOMBINATION MIT DAUERLYMPHDRAINAGE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Edgar von Radetzky
aus Berlin

1968

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin

im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm M a ß h o f f

DAS VERHALTEN DES LYMPHORETIKULÄREN GEWEBES BEI RATTEN

NACH STRAHLEN- UND CORTISONBEHANDLUNG IN

KOMBINATION MIT DAUERLYMPHDRAINAGE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Edgar von Radetzky

aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Heinz N a u m a m m

Referent: Professor Dr. med. Wilhelm M a ß h o f f

Korreferent: Professor Dr. med. Friedrich S t e i n



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 8.11.68

Inhaltsverzeichnis

Seite

1) Einleitung	1
2) Veränderungen des lymphoretikulären Gewebes durch Röntgenstrahlen	2
3) Durch Cortison bedingte Veränderungen des lymphoretikulären Gewebes	6
4) Die Dauerlymphdrainage	10
5) Eigene Untersuchungen Material und Methode	12
Kombination der Reizwirkungen auf das lymphatische Gewebe von Röntgenstrahlen bzw. Cortison mit der Dauerlymphdrainage bei Ratten	
6) Ergebnisse	
a) Das Verhalten der Lymphe	14
b) Histomorphologische Befunde in Milz und Lymphknoten	21
7) Diskussion	36
8) Zusammenfassung	47
9) Literatur	49



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

Das im Organismus weit verbreitete lymphatische System besteht aus einem Gewebe mit großer Plastizität und zellulärer Dynamik. Analog zum hämoretikulären Gewebe wird es als lymphoretikuläres Gewebe (KOHN 1925) bezeichnet. Beide Gewebsformationen gehören zur Kategorie der Wechselgewebe und haben eine funktionelle Gemeinsamkeit, nämlich die Cytopoese.

Über die Art der Zellbildung im lymphatischen Gewebe gehen die Meinungen noch auseinander. Sicher ist jedenfalls, daß unter normalen Bedingungen die Lymphocytopoese im lymphoretikulären Gewebe die vorherrschende Funktion ist. Die Bildung von Lymphocyten läuft dabei gewissermaßen determiniert ohne besonderen Reiz ab. Andererseits ist bekannt, daß unter den verschiedenartigsten Reizen das lymphoretikuläre Gewebe zur Bildung sehr variabler Zellen angeregt werden kann.

Davon ausgehend haben MASSHOFF und Mitarbeiter (1953, 1954, 1958, 1960, 1961, 1962, 1965, 1967) von der physiologischen Zellbildung eine besondere Reagibilitätsform des lymphatischen Systems getrennt und "akzidentelle Cytopoese" genannt. Diese besondere Form der Cytopoese geht aus der auffälligen Beeinflussbarkeit der Zellbildung im lymphatischen Gewebe durch verschiedene Faktoren hervor und kann über eine Zurückdrängung der normalen Lymphocytopoese zur Aktivierung und Proliferation des retikulumzelligen Systems und zur Neubildung von Zellen mit einem besonderen Strukturgepräge führen.

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, das histomorphologische Bild der akzidentellen Cytopoese im Tierexperiment zu reproduzieren und durch Kombination bereits erprobter Verfahren wie Röntgenbestrahlung, Corticosteroidbehandlung und Dauerlymphdrainage zu variieren, um damit die Kenntnis der accidentellen Zellbildung auf eine noch breitere Basis zu stellen.

Zunächst soll in den folgenden Abschnitten zusammengefaßt über die Ergebnisse berichtet werden, die bezüglich der Beeinflussung des lymphoretikulären Gewebes durch Röntgenstrahlen und Nebennierenrindenhormone erzielt worden sind. Die Kenntnis der diesbezüglichen Fakten ist für die Interpretation der durch die eigenen Experimente erhobenen Befunde von Bedeutung.

Veränderungen des lymphoretikulären Gewebes durch Röntgenstrahlen

Die erste Veröffentlichung von experimentell bedingten Veränderungen des lymphoretikulären Gewebes durch Röntgenstrahlen stammt von HEINECKE (1906). Während bei HEINECKE zunächst noch die quantitativen Veränderungen, wie etwa die stark reduzierte Zellzahl und die Pigmentablagerung, im Vordergrund der Betrachtung gestanden haben und die qualitativen Veränderungen der Zellen und deren Abhängigkeit vom Faktor Zeit und Strahlendosis nur angedeutet worden sind, wird später mehr auf die qualitativen Änderungen des lymphoretikulären Gewebes eingegangen und deren Interpretation versucht.

In neuerer Zeit haben DE BRYN (1948) sowie SCHERER und STENDER (1963) die durch Röntgenstrahlen bedingten Veränderungen im lymphoretikulären Gewebe an Hand eigener Untersuchungen und der Literatur zusammenfassend dargestellt. Im folgenden wird im wesentlichen auf die Arbeit dieser Autoren Bezug genommen.

Im allgemeinen kann die Wirkung der Röntgenstrahlen bei Ratten nach Ganzkörperbestrahlung in vier deutlich voneinander zu trennende Phasen gegliedert werden: in die Phase der Destruktion und Phagocytose, in die Phase der relativen Ruhe und schließlich in die Phase der Rekonstruktion. Gewisse von der Organstruktur abhängige Unterschiede zwischen Milz und Lymphknoten müssen dabei allerdings beachtet werden.

In der Milz wird in der frühen Phase der Destruktion, etwa 1 - 3 Stunden nach Ganzkörperbestrahlung, der größte Teil der Lymphocyten in den Follikeln zerstört. Die kleinen und mittelgroßen Lymphocyten verschwinden vollständig, zurückbleiben in der weißen und roten Pulpa lediglich wenige lymphatische Retikulumzellen, basophile Stammzellen und Lymphocyten.

In der zweiten Phase werden die Trümmer und Fragmente der untergegangenen Zellen durch aktivierte Retikulumzellen phagocytiert. Dieser Vorgang setzt ungefähr 3 Stunden nach der Bestrahlung ein und ist nach 24 Stunden abgeschlossen. Während dieser Zeit treten vermehrt Granulocyten, Eosinophile und epitheloide Retikulumzellen auf.

In der nun folgenden relativen Ruhepause, die etwa 8 - 10 Tage dauert, beherrschen die verschiedenen Formen der Retikulumzellen des Milzparenchyms und der Sinuswände das Bild. In dieser Zeit sinkt auch das Gewicht der Milz auf den tiefsten Punkt ab, es verliert etwa 20 - 30 % des Ausgangswertes. Die Keimzentren und Follikel sind jetzt weitgehend von lymphocytären Elementen entblößt. Einzelne lymphatische Retikulumzellen und basophile Stammzellen liegen verstreut zwischen kleinen lymphoiden und größeren Retikulumzellen sowie den wenigen Lymphocyten, daneben kommen aber auch vermehrt Mastzellen und Plasmazellen vor,

Nach etwa 10 Tagen beginnt die letzte Phase, nämlich die Rekonstruktion. Sie setzt langsam ein und dauert mehrere Wochen. Ein Zeichen für die einsetzende Regeneration ist die Zunahme der lymphatischen Retikulumzellen und das Auftreten mittelgroßer Lymphocyten.

Die Veränderung in den Lymphknoten geht im allgemeinen derjenigen der Milz parallel. Auch hier kommt es in der Phase der Destruktion zum Untergang der mittelgroßen und kleinen Lymphocyten und eines erheblichen Teiles der großen lymphatischen Retikulumzellen sowie der basophilen Stammzellen. Die Strahlenschädigung beginnt in den zentralen Partien der Follikel; in diesen finden sich schon nach einer Stunde zahlreiche Kerntrümmer.

Nach 3 Stunden setzt auch in den Lymphknoten die Phase der Phagocytose zugleich mit einer Aktivierung der Retikulumzellen ein. Diese Phase ist nach längstens 36 Stunden beendet.

Die Regenerationsphase setzt in den Lymphknoten verschiedener Körpergebiete zu verschiedenen Zeitpunkten und in unterschiedlichem Tempo ein. In den Mesenteriallymphknoten ist die Regeneration in der Regel am schnellsten vollzogen. Bei Ratten werden nach hohen Dosen (600 - 800 r) in den Mesenteriallymphknoten die Follikel erst nach 3 Wochen wieder gebildet. Bei niedrigeren Dosen (400 r), durch die die Follikel jeweils nur teilweise zerstört werden, setzt die Regeneration dagegen stark beschleunigt ein; so ist bei der Ratte die Repopulation der Follikel in den Mesenteriallymphknoten schon nach 7 Tagen vollständig.

Die Schädigung der einzelnen Zellen im lymphoretikulären Gewebe wechselt infolge der unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeit recht stark. Die mittelgroßen und kleinen Lymphocyten, aber auch ein Teil der Zellen der Keimzentren, die lymphatischen Retikulumzellen, gehen nach der Bestrahlung unmittelbar in der Interphase ohne Einschaltung einer Mitose zugrunde.

Schon in den ersten Stunden treten Verklumpungen des Chromatins, Kernpyknose, Fragmentation, Verdickung oder Auflösung der Kernmembran ein. Diejenigen lymphocytären Zellen, die zunächst noch überleben, lassen Chromatinverlagerungen, Verdickung der Kernmembran und auch Kernvakuolen erkennen. Gleichzeitig treten die Nukleolen deutlicher hervor und werden vergrößert. Die Mitochondrien erscheinen anfangs größer, ihre Zahl nimmt nach höheren Strahlendosen ab. Die überlebenden lymphatischen Retikulumzellen und basophile Stammzellen zeigen oft eine Verlagerung des Chromatins an die Kernmembran oder auch eine fein granulierte Kernstruktur, die mit einer Dichtezunahme des Kerns einhergeht. Diese Dichtezunahme ist wahrscheinlich Ausdruck eines aktiven Kernprozesses, da sie vor allem während der Regenerationsphase beobachtet wird. Nach den lymphocytären Elementen geht auch noch ein Teil der lymphatischen Retikulumzellen in Abhängigkeit von der Zeit und der Dosis nach eingetretener Mitose durch Kern- und Plasmaschäden zugrunde. Es überleben schließlich nur noch die primitiven Retikulumzellen und ihre Aktivierungsformen sowie die Histiocyten, so daß das Zellbild durch die funktionelle Aktivierung dieser Zelltypen ein charakteristisches Aussehen erhält. In den aktivierten Retikulumzellen findet nur vorübergehend eine Verlagerung des Chromatins an die Kernmembran statt; die Nukleolen werden vergrößert und sind vermehrt. Im verbreiterten Plasma finden sich vermehrt Granula. Viele dieser Zellen enthalten phagocytierte Zelltrümmer. Gerade diese ingestive Funktion der Retikulumzellen ist gegen Strahlen außerordentlich resistent.

Die Mitosetätigkeit im lymphoretikulären Gewebe ist schon nach geringen Strahlendosen deutlich vermindert und hört im weiteren Verlauf völlig auf. Die Dauer der Mitosehemmung hängt selbstverständlich von der gewählten Höhe der Strahlendosis ab. Jedenfalls kann man in den ersten Phasen mitoseabhängige Abnormitäten wie Brückenbildungen

Chromosomenfragmente und freie Chromosomen in Ana-, Telo- und Interphasenzellen beobachten.

Die Regeneration der Lymphocyten scheint nach SCHERER und STENDER nicht nur von den überlebenden lymphatischen Retikulumzellen und Lymphoblasten auszugehen, sondern auch von den sogenannten kleinen lymphoiden Retikulumzellen, die ihrerseits als Nachschubquelle für die lymphatischen Retikulumzellen und Lymphoblasten dienen sollen. Im Verlauf dieser Entwicklung nehmen die Kerne der lymphoiden Retikulumzellen an Größe zu, die Kernstruktur wird aufgelockert, es treten deutlich ein bis drei Nukleolen hervor. Diese Entwicklung geht jedesmal der stärkeren Zunahme der lymphatischen Retikulumzellen und Lymphocyten in der Regenerationsphase voraus.

Durch Cortison bedingte Veränderungen des lymphoretikulären Gewebes

Der Einfluß der Nebennierenrinde auf das lymphoretikuläre Gewebe wurde zuerst von ADDISON beschrieben, der eine Hyperplasie dieses Systems bei der mit seinem Namen belegten Krankheit beobachtet hatte. JAFFÉ konnte 1924 als erster nach experimenteller Adrenalektomie eine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes feststellen. 12 Jahre später gelang es SELYE durch Gabe von Nebennierenrinden - Extrakten bei Versuchstieren eine Involution des lymphoretikulären Gewebes herbeizuführen. Danach haben insbesondere DOUGHERTY und WHITE das Verhalten dieses Gewebes in seinen Beziehungen zum Hypophysen-Adrenal-System durch zahlreiche Experimente studiert.

Die auffallensten Erscheinungen, die sich nach Gabe des die Nebennierenrinde stimulierenden Hormons des Hypophysenvorlappens (ACTH) oder gleichermaßen auch nach Verabreichung der Nebennierenrindenhormone selbst insbesondere der Hormone mit glukokortikoider Wirkung (z.B. Cortison) am lymphoretikulären Gewebe einstellen, bestehen in einer Auflösung und Zerstörung der Lymphocyten, in einem fast völligen Verschwinden lymphocytärer Zellen aus dem lymphatischen Gewebe und schließlich in ausgedehnten Veränderungen der Retikulumzellen. Analog zu den durch Strahleneinwirkung verursachten Folgen am lymphatischen Apparat läßt sich auch die Cortisonwirkung in drei verschiedene und gut voneinander zu trennende Phasen gliedern, nämlich in die Phase der Degeneration, der Reparation und der Restitution. Auch hierbei lassen sich zwischen Lymphknoten und Milz histomorphologische Unterschiede nachweisen.

In den Lymphknoten zeigt sich der erste Effekt der Hormonbehandlung in den Follikeln. Hier werden Gruppen pyknotischer Lymphocytenkerne erkennbar, die Zelltrümmer liegen zunächst noch frei in den Follikeln verstreut. Auch im Bereich der Rinde werden die meisten Lymphocyten pyknotisch, so daß diese Gewebszone vielfach wie "leergekämt" erscheint. Dagegen können in den Marksträngen noch relativ viel Lymphocyten gefunden werden. Überall weisen die Lymphocyten aber alle Stadien der Degeneration und Auflösung auf. Während die Mehrzahl der großen Lymphocyten und der Lymphoblasten durch das Hormon nicht verändert wird, findet man dagegen in einzelnen Retikulumzellen Zeichen von Karyolyse.

Eine zweite wesentliche Veränderung, die die Lymphknoten in der degenerativen Phase erfahren, ist ein sofort nach Hormongabe einsetzendes Ödem. Dieses beginnt in der Regel zusammen mit den ersten degenerativen Erscheinungen an den Lymphocyten ebenfalls in den Follikeln und breitet sich über alle lymphatische Strukturen aus. Dieses Ödem erklärt auch die nach Hormonbehandlung immer wieder zu beobachtende Vergrößerung der lymphatischen Organe in den ersten Stunden. Mit dem Verschwinden der Lymphocyten und der Ausbreitung des Ödems pflegt auch eine besonders im Rindenbereich sich äußernde Veränderung der Retikulumzellen einherzugehen. Die Gesamtzahl der Retikulumzellen erscheint offenbar nicht nur relativ sondern auch absolut vermehrt. Die einzelnen Zellen weisen eine Vergrößerung ihrer Cytoplasmamasse auf, die mit dem Cytoplasma anderer benachbarter Retikulumzellen unter Bildung mehrkerniger Riesenzellen zusammenfließen kann. Diese riesigen Retikulumzellen trifft man besonders häufig im Markbereich der Lymphknoten. Das Cytoplasma ist überwiegend homogen, gelegentlich aber auch granuliert, die Kerne erscheinen nicht verändert. Es ist nicht sicher, ob diese Zellen phagocytierende Eigenschaften besitzen.

Eine dritte auffallende Veränderung in dem mit Cortison behandelten lymphoretikulären Gewebe betrifft die Mitoseetätigkeit; während noch 2 Stunden nach Hormongabe viel Mitosen beobachtet werden können - die Mehrzahl davon in der Metaphase - sind von der dritten Stunde an praktisch keine Mitosen mehr zu erkennen.

Die Reparationsphase beginnt etwa nach 6 Stunden und dauert ungefähr 3 Stunden. Während Degeneration und Auflösung der Lymphocyten noch anhalten, nimmt das Ödem dagegen wieder deutlich ab, so daß im Laufe der nächsten 6 Stunden die lymphatischen Strukturen infolge des Verschwindens der Lymphocyten und der fehlenden Mitoseetätigkeit der übriggebliebenen Zellen kleiner als normal erscheinen. In diesem Stadium bieten die Lymphknoten ein überwiegend monomorphes Bild, da die organoiden Strukturen der Follikel und Sekundärknötchen vielfach nicht mehr nachzuweisen sind. Im übrigen steht die zweite Phase ganz im Zeichen der aktivierten Retikulumzellen.

Jetzt erscheinen zusätzlich große Retikulumzellen mit Auftreten von dunklem basophilem z. T. granulärem Material im Cytoplasma als Ausdruck einer intensiven Phagocytose von Trümmern untergegangener

Lymphocyten. Neben diesen Makrophagen retikulären Ursprungs ist auch die Entwicklung zahlreicher Histiocyten erkennbar, die einen geringeren Grad der Phagocytose aufweisen.

Die Restitutionsphase schließlich beginnt etwa nach 9 Stunden und ist durch eine gesteigerte Mitosetätigkeit vor allem der lymphatischen Retikulumzellen charakterisiert. Ferner vollzieht sich in dieser Phase nach DOUGHERTY eine Reifung der Retikulo-Lymphocyten und Lymphoblasten zu Lymphocyten. Vielfach schon nach 24 Stunden sind die normalen lymphoretikulären Strukturen wiederhergestellt.

In der Milz verlaufen die einzelnen Phasen analog zu den Veränderungen in den Lymphknoten. Die ersten Anzeichen der beginnenden Hormonwirkung manifestieren sich in den Knötchen der weißen Pulpa. Diese werden ödematös und enthalten zahlreiche Lymphknoten mit Degenerationszeichen. Das Ödem der weißen Pulpa dehnt sich im Laufe der Zeit weiter aus, so daß in den einzelnen Milzknötchen nur noch gruppenweise gelagerte Lymphocyten zu erkennen sind. Nach 3 Stunden beginnt auch in der Milz die Vermehrung und Vergrößerung der Retikulumzellen vielfach mit der Entwicklung zu phagocytierenden Makrophagen. Auch in der roten Pulpa breitet sich das anfänglich auftretende Ödem aus, auch hier kommt es zu einer Degeneration der Lymphocyten. Die Sinus sind zu diesem Zeitpunkt stark erweitert, die Retikulo-Endothelien schwellen an und buckeln sich in die Sinuslichtungen vor. Viele Sinusendothelien enthalten in ihrem Cytoplasma phagocytierte Erythrocyten. Die Erythrophagocytose ist nur in den ersten Stunden erkennbar, danach treten Makrophagen auf mit gespeichertem Hämosiderin. In der roten Pulpa erscheinen außerdem atypische freie Histiocyten. Auch diese Zellen besitzen die Fähigkeit zur Phagocytose und enthalten vielfach Kerentrümmer von Lymphocyten. Nach 9 Stunden wird die Pulpa von polymorphkernigen Granulocyten durchsetzt. Die Milzstruktur gleicht jetzt fast dem Bild einer akuten Entzündung. Das lymphoretikuläre Gewebe der Milz erhält ziemlich schnell wieder das normale Bild.

Bei einer langfristigen mehrmaligen Behandlung mit Cortison, wie sie vor allem GRUNDMANN durchgeführt und ausführlich beschrieben hat, erfährt das histologische Bild eine Abwandlung. Zu einer Entwicklung der Restitutionsphase kann es naturgemäß nicht mehr kommen. Im allgemeinen stellt sich das Bild einer ausgeprägten Reifungs- und Regenerationshemmung ein. Zuerst werden die kleinen Lymphocyten be-

treffen, und zwar die Sinuslymphocyten stärker als Lymphocyten in den Follikeln. So kommt es als Ausdruck einer offenbar schubweise verlaufenden Regenerationshemmung zu einem charakteristischen Umbau der Struktur der Milzfollikel, indem neben einem hellen Zentrum in der Follikelmitte noch eine zweite oder dritte Zellgruppe lymphocytärer Vorstufen nachweisbar ist, die überwiegend aus Prolymphocyten mit nur vereinzelt lymphoblastischen Stammzellen besteht. Offenbar kommt es zwischen den einzelnen Hormongaben neben dem alten Keimzentrum überschießend zu einer Lymphocytopoese, wobei dessen Zellen inzwischen einen höheren Reifegrad erreicht haben als das neue Zentrum.

Am eindrucksvollsten dagegen ist nach langfristigen Hormongaben die Hyperplasie der retikulären Elemente. Sie stehen schließlich ganz im Vordergrund des histologischen Bildes. Diese Aktivierung der Retikulumzellen läßt sich einerseits an der umfangreichen und fortgesetzten Phagocytose, andererseits aus der Kernschwellung und Nukleolenvergrößerung als Ausdruck einer erhöhten Enzymtätigkeit ablesen. Hohe Cortisondosen können die Phagocytosetätigkeit aber völlig hemmen.

Ein weiteres histologisches Merkmal der langfristigen Cortisonbehandlung ist eine deutliche Fibrosierung der lymphoretikulären Strukturen. Sie folgt mehr oder weniger unmittelbar der Reduktion der Lymphocytopoese und prägt sich am stärksten in der roten Milzpulpa und in den Lymphknotensinus aus, in geringerem Maß und erst später auch in der Innenzone der Follikel. Die Fibrosierung besteht in einer deutlichen Faserverdickung bzw. Faservermehrung mit Auftreten von spindelförmigen Fibrocyten.

Die Lymphdrainage

Die proliferative Leistungsfähigkeit des lymphatischen Gewebes kann nicht nur an Hand histologischer Veränderungen der lymphoretikulären Strukturen, sondern auch durch Beurteilung des Verhaltens der lymphocytären Elemente im peripheren Blut einerseits und in der Lymphflüssigkeit andererseits verfolgt werden. Insbesondere die Lymphe eignet sich gut dazu, da ihre Zellen fast ausschließlich aus Lymphocyten besteht. Zahlreiche Untersucher (MANN und HIGGINS (1950), WAALER und WIDDICOMBE (1956), HANSEN (1958), SALDEEN und LINDER (1960), GESNER und GOWANS (1962), BOLLMANN (1948)) haben immer wieder versucht, durch Drainage vornehmlich des Ductus thoracicus oder des großen Mesenteriallymphganges bei verschiedenen Tierarten Aufschluß über das Verhalten der lymphocytären Elemente in der peripheren Lymphe zu gewinnen. In neuerer Zeit hat KIRSTAEDTER in einer umfangreichen Arbeit das Verhalten des lymphatischen Systems der Ratte bei längerer Drainage des Mesenteriallymphganges studiert. Seine Ergebnisse bilden auch die Grundlage für die vorliegende Arbeit.

Nach den Befunden von KIRSTAEDTER kommt es bei längerer Drainage zunächst zu einem allmählichen Anstieg der Lymphmenge von durchschnittlich 13 ml in den ersten 24 Stunden auf einen mittleren Wert von ca. 65 ml nach 3 Tagen. Diese Menge bleibt dann während der weiteren Versuchsdauer annähernd konstant. Infolge wechselnder Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme schwankt allerdings der Lymphstrom beim Vergleich kürzerer Zeiträume erheblich.

Der Zellgehalt der Lymphflüssigkeit liegt in den ersten beiden Tagen im Durchschnitt bei 30 000 Zellen/mm³. Danach fällt er bis zum 7. Tag kontinuierlich ab und bewegt sich dann ziemlich konstant um 1500 Zellen/mm³. Bei Versuchsbeginn bestehen die Zellen in der Lymphe zu 95 % aus kleinen Lymphocyten und zu 5 % aus lymphocytären Zellformen. Dieses Verhältnis verschiebt sich allmählich zuungunsten der kleinen Lymphocyten, so daß vom 7. Tag an nur noch 50 % kleine Lymphocyten in der Lymphe anzutreffen sind.

Dieser Zellverschiebung geht eine Zunahme von mitotischen Zellen parallel. Am 10. Tag wird die Zahl von 10 Mitosen auf 1000 Zellen erreicht.

In 10 Tagen haben die Tiere durchschnittlich $4,2 \times 10^9$ Zellen durch die Drainage verloren, was einer Einbuße von mehreren Lymphknoten entspricht. Dieser Verlust an organischer Substanz manifestiert sich auch am Gewichtsverlust der Versuchstiere, der pro Tag etwa 2 % beträgt, obwohl diese Tiere ungefähr doppelt so viel Nahrung zu sich nehmen wie die Kontrolltiere.

Die histomorphologischen Veränderungen des lymphoretikulären Gewebes der Lymphknoten und der Milz bestehen in einer ausgesprochenen Zellverarmung, wovon vor allem die kleinen Lymphocyten betroffen sind. Nur noch vereinzelt treten diese über Rinde und Markstränge gleichmäßig verteilt im locker gewordenen lymphoretikulären Gewebe auf. Daneben ist eine Vermehrung jüngerer unreifer Zellen und eine Aktivierung der Retikulumzellen erkennbar. Die Retikulumzellen und ihnen nahestehende große rundliche Zellen mit lockeren Kernen enthalten oft Mitosen. Ferner finden sich verschieden große Zellen mit Übergängen bis zu den kleinen Lymphocyten. Plasmazellen lassen sich nicht feststellen. Diese Veränderungen betreffen vornehmlich die Lymphknoten. In der Milz sind Lymphocytenschwund und Aktivierung der Retikulumzellen nicht so ausgeprägt. In den Lymphknoten kommt es infolge dieser Veränderungen zu einer deutlichen Verkleinerung der Rindenknötchen und zu unscharfer Begrenzung derselben. Daneben verringert sich in den Sekundärknötchen beträchtlich die Zahl der großen Zellen, die sich mit den perifollikulär gewucherten Retikulumzellen zu vermengen scheinen. Schließlich treten auch in den Sinus vermehrt große Retikulumzellen auf.

Eigene Untersuchungen

Material und Methode

Als Versuchstiere dienten insgesamt 50 männliche und weibliche Albino-Ratten (Stamm WISTAR) mit einem Körpergewicht zwischen 300 und 350 g.

Die Tiere wurden in 2 Gruppen unterteilt; je 25 Tiere wurden für die Röntgenbestrahlung und für die Cortisonbehandlung verwendet. Insgesamt verwertet wurden nur 12 Tiere, für jede Versuchsgruppe 6 Tiere und für jeden Teilversuch, der sich durch dosisabhängige Unterteilungen ergab, 2 bzw. 3 Tiere. Die Gründe für die Einschränkung der Zahl der Versuchstiere liegen in postoperativen Komplikationen nach der Drainage des Lymphganges. Eine Reihe von Tieren ist am ersten bzw. zweiten postoperativen Tag eingegangen, bei anderen Tieren hat sich der Katheter vorzeitig aus dem Lymphgang gelöst oder der Lymphfluß hat aufgehört. Die nicht am ersten oder zweiten Tag eingegangenen Tiere wurden zwar ausgewertet, die erzielten Ergebnisse aber nur zum Vergleich herangezogen.

Bei allen Tieren wurde nach der Methode von BOLLMANN in Äthernarkose der große mesenteriale Lymphgang über einen medianen Bauchschnitt freigelegt. Nach der Verlagerung des Intestinums nach links schimmert der etwa 1 mm starke Lymphgang direkt neben der Mesenterialarterie durch das Peritoneum. Eine besondere Darstellung des Ganges, etwa durch Verabreichung von Olivenöl über einen Magenschlauch, erübrigt sich, da sich dieser durch Fütterung der Tiere mit entsprechendem fetthaltigen Standardfutter deutlich gegen die Umgebung abhebt. Nach Eröffnen des Ganges mit einer spitzen Gefäßschere wird ein schräg angeschnittener PVC-Katheter (innerer $\varnothing$ 0,5 mm, äußerer $\varnothing$ 0,9 mm; Hersteller B. BRAUN, Melsungen) eingeführt und mit feinsten Seide eingebunden. Alsdann wird der Katheter im Bereich der rechten seitlichen Bauchwand durch die muskulären Anteile und durch die Haut nach außen geleitet und dort durch eine Situationsnaht fixiert.

Die Tiere wurden sofort in Käfige gesetzt, die KIRSTAEDTER im hiesigen Pathologischen Institut entwickelt hat. Dabei liegen die Tiere in durch 2 Hartfaserplatten gehaltenen kreisförmig angeordneten runden Metallschienen. In der Regel wurden in den ersten Tagen die beiden Vorder- und Hinterfüße über eine Schiene zusammengebunden, um den Erfolg der Operation nicht durch die postoperative Excitation zu gefährden.

Während des Versuches erhalten die Tiere in entsprechend angebrachten Trinkgefäßen ein Gemisch von Ringerlösung und Leitungswasser im Verhältnis 1 : 1 und Preßfutter. Nach der Operation wurde eine Gruppe einer einmaligen Ganzkörperbestrahlung unterzogen, wobei die oberen Metallstäbe des Käfigs vorübergehend durch Plastikstäbe ersetzt wurden, um einen etwaigen strahlenhemmenden Einfluß des Metalls auszuschließen. Die Tiere dieser Gruppe wurden mit jeweils 1000, 650 und 300 r bestrahlt.

Die zweite Gruppe wurde täglich mit dem Cortisonpräparat URBASON (6-Methylprednisolon-Hemisuccinat; HOECHST) behandelt, und zwar mit jeweils 10 mg/100g Körpergewicht bzw. mit 5 mg/100 g Körpergewicht.

Sowohl die Ganzkörperbestrahlung als auch die Cortisonbehandlung wurden erst 24 Stunden nach der Operation vorgenommen, da die Tiere in der Regel erst dann die kritische postoperative Phase überwunden hatten und der Lymphfluß aus der Drainage in Gang gekommen war.

Während und nach den Versuchen, deren Dauer die Überlebenszeit der Tiere bestimmte, wurden folgende Untersuchungen systematisch durchgeführt:

- 1) Tägliche Gewichtskontrolle;
- 2) Messung der täglich abgeleiteten Lymphmenge (ml);
- 3) Qualitative und quantitative Bestimmung des Zellgehaltes der Lymphflüssigkeit (in der Zählkammer nach SCHILLING bzw. in Ausstrichpräparaten). Enthält die Lymphe weniger als 10 000 Zellen/mm³, wurde zur Verbesserung der Zählbarkeit der Lymphocyten und zur Verhinderung möglicherweise eintretender Gerinnung der Lymphe Citrat zugesetzt und nach vorsichtigem Zentrifugieren (20 g) der Schleudersatz für die Herstellung von Ausstrichpräparaten benutzt. Die Ausstrichpräparate wurden mit Hämalaun-Eosin und Gallocyanin gefärbt.
- 4) Feingewebliche Untersuchung von Lymphknoten und Milz. Als Kontrolle dienten während der Operation ein aus dem Ileocoecalbereich entnommener Lymphknoten. Am Versuchsende wurden den Tieren wiederum zunächst weitere Lymphknoten aus dem Ileocoecalgebiet, sodann auch Lymphknoten aus der seitlichen Bauchwand und schließlich paraaortale Lymphknoten entnommen. Sie wurden in 4%igem neutralem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden mit Hämalaun-Eosin und mit Gallocyanin sowie nach van GIESON und GOMÖRI gefärbt. Die zu Versuchsbeginn entnommenen Lymphknoten wurden in gleicher Weise behandelt.

Ergebnisse

a) Das Verhalten der Lymphe

Im Hinblick auf die Versuchsergebnisse von KIRSTAEDTER wurde zunächst die spontan aus dem Mesenteriallymphgang abfließende Lymphe geprüft.

Der quantitative Vergleich der Lymphmenge ergibt ein deutlich divergierendes Ergebnis gegenüber den Versuchen von KIRSTAEDTER. Die Lymphmenge schwankt bei den einzelnen Versuchstieren erheblich. Im allgemeinen kann zwar ein Ansteigen der Lymphmenge in den ersten 24 Stunden nach der Operation auf durchschnittlich 13 ml beobachtet werden, in den folgenden Tagen jedoch läßt sich ein einheitliches Verhalten nicht mehr konstatieren. Vielfach kommt es etwa jeweils nach 3 bis 5 Tagen zu einem maximalen Anstieg oder nach anfänglichem Abfall zu einem erneuten Ansteigen der Lymphmenge. Gegen Ende des Versuches dagegen sinkt bei fast allen Tieren die Lymphmenge auf extrem niedrige Werte ab. Sie liegt am Tage des Spontan Todes der Tiere durchschnittlich bei 3 ml. Die Überlebenszeit der Tiere hängt von der jeweiligen Versuchsanordnung ab, d. h. die röntgenbestrahlten Tiere lebten bei einer Dosis von 300 r längstens 7 Tage, die mit URBASON behandelten bei einer Dosierung von täglich 5 mg/100 g Körpergewicht maximal 9 Tage. Bei den höheren Dosen verkürzte sich die Überlebenszeit bei den beiden Versuchsgruppen auf 3 - 4 Tage.

Der Zellgehalt der Lymphflüssigkeit dagegen zeigt ein durchaus regelmäßiges Verhalten. In den ersten 24 Stunden, in denen keine Behandlung vorgenommen wurde, stimmt der durchschnittliche Zellgehalt mit den von KIRSTAEDTER festgestellten Zahlen überein. Die Zellzahl liegt bei 21 000 Zellen/mm³. Im weiteren Verlauf ist jedoch die Zellzahl vom jeweiligen Versuch abhängig. Das Verhalten der Zellzahl zeigen die graphischen Darstellungen 1 und 2 für die mit URBASON behandelten Tiere. Nach der täglichen subcutanen Injektion fällt der Zellgehalt in den ersten 2 - 5 Stunden rapide ab, in der Regel sogar unter den von KIRSTAEDTER ermittelten Wert von 1500 Zellen/mm³. Danach steigt die Zellzahl wieder an, erreicht aber niemals wieder den Ausgangswert, sondern bleibt weiterhin erheblich unter diesem. Am 2. Tag erfolgt nach der wiederholten Cortisoninjektion ein neuer Abfall der Zellzahl, der innerhalb der nächsten Stunden wiederum von einem allmählichen und kontinuierlichen Anstieg abgelöst wird. Vielfach - aber nicht immer - kann dieser zweite Maximalwert unter dem ersten nach URBASON-Injektion

ermittelten Maximalwert bleiben. Am 3. Tag wiederholt sich dieses Verhalten erneut und im Laufe des Versuches aller mit URBASON behandelten Tiere bleibt dieser eigentümliche Abfall mit einem Anstieg der Zellzahl in der Lymphe erkennbar. Während des Versuches ist auf diese Weise ein im ganzen abfallender, aber intermittierender Kurvenverlauf zu registrieren (s. Tafel 1 und 2). Kurz vor dem Tod der Tiere sinkt der Zellgehalt auf durchschnittlich 140 Zellen ab.

Beim Vergleich zwischen den mit 10 mg/100 g/die und den mit 5 mg/100 g/die behandelten Tieren läßt sich feststellen, daß die mit der geringeren Dosis behandelten Tiere länger überleben. Während diese Tiere am 7. bzw. 9. Tag eingingen, lebten die mit 10 mg/100 g/die behandelten Tiere nur bis zum 4. bzw. 5. Tag. Im übrigen bestehen aber keine wesentlichen Unterschiede im Zellgehalt zwischen den beiden mit URBASON behandelten Kollektiven.

Ein wesentlicher Unterschied aber ergibt sich bei der qualitativen Bestimmung der Zellen in der Lymphe. In den ersten 24 Stunden sind entsprechend den Ergebnissen von KIRSTAEDTER in der Lymphe 95 % kleine Lymphocyten und 5 % mittelgroße und große Lymphocyten zu finden. Im Laufe des Versuches verschiebt sich dieses Verhältnis wesentlich. Bei den mit 5 mg/100 g/die URBASON behandelten Tieren geht der Anteil der kleinen Lymphocyten auf durchschnittlich 65 % zurück, während der Anteil der größeren lymphocytären Zellformen auf 35 % ansteigt. Noch eindrucksvoller sind die Verhältnisse bei den mit der höheren Dosis behandelten Tieren. Hier sinkt die Zahl der kleinen Lymphocyten auf 31 % ab, die der größeren Zellformen steigt entsprechend auf 69 % an. Diese Verschiebung des Zellbestandes der Lymphe verläuft kontinuierlich und zeigt nicht, wie etwa die Zellzahl, einen intermittierenden Verlauf.

Es finden sich insgesamt nur vereinzelt Mitosen; eine Zunahme der Mitoserate der Zellen in der Lymphe läßt sich nicht feststellen. Ein gesetzmäßiges Verhalten ist somit nicht erkennbar.

Im Gegensatz zu den mit URBASON behandelten Tieren zeigen die einer einmaligen Ganzkörperbestrahlung ausgesetzten, hinsichtlich des qualitativen und quantitativen Verhaltens der Zellen in der Lymphe ein völlig anderes Bild.

Während die täglich gewonnene Lymphmenge etwa jener bei den Tieren der URBASON-Reihe entspricht und damit ebenso uncharakteristisch ist, ergibt sich bezüglich der Zellzahl bereits eine Stunde nach der Bestrahlung ein rapider Abfall der Zellen in der Lymphe auf durchschnittlich 5000 Zellen, wobei der durchschnittliche Zellgehalt der mit 1000 bestrahlten Tiere im gleichen Zeitraum auf 2000 Zellen abfällt. Es macht sich also bereits nach dieser kurzen Zeit ein dosisabhängiger Effekt auf die Zahl der Zellen deutlich bemerkbar. Im Laufe des Versuches nimmt der Zellgehalt bei allen Tieren insgesamt nur noch wenig, im Gegensatz zu den URBASON-Tieren aber kontinuierlich und nicht intermittierend ab. Die kurz vor dem Tod der Tiere erreichten Werte liegen durchschnittlich bei 1300 Zellen, wobei allerdings bei den einzelnen Tieren die Zellzahl sehr variiert. Eine echte Abhängigkeit von der Stärke der Dosis läßt sich nunmehr nicht mit hinreichender Sicherheit erkennen (s. Tafel 3, 4 und 5).

Eindeutig und eindrucksvoll sind allerdings die qualitativen Zellverhältnisse in der Lymphe. Im Gegensatz zu den mit URBASON behandelten Tieren ist jedoch darauf hinzuweisen, daß infolge der strahlenbedingten Veränderungen der lymphocytären Zellen in der Mesenteriallymphe eine genaue Differenzierung der Zellen nicht mehr möglich ist. Neben zahlreichen isolierten Zelltrümmern finden sich bereits am ersten Tag nach der Ganzkörperbestrahlung überwiegend nur noch Zellen mit Degenerationen am Kern und Cytoplasma. Nach dem ersten Tag ist die Differenzierung nur noch an Hand der Zellgröße bzw. der Größe der einzelnen Kern-Plasmareste möglich. Als kleine Lymphocyten können nur solche Zellen angesehen werden, die in ihrem Zelldurchmesser normalen Zellen entsprechen. Zellen, die sich in ihrer Größe davon mehr oder weniger unterscheiden, wurden zu den größeren normalerweise auftretenden lymphocytären Zellen gerechnet. Auch hierbei ist eine exakte Zellanalyse nicht mehr möglich. Vielfach finden sich in wechselnder Größe unregelmäßig gestaltete Cytoplasmahaufen mit mehreren homogen basophil gefärbten Kerntrümmern. Zellregressionen im Sinne von Kernpyknose und Karyorhexis sind schon in den ersten Stunden nach der Bestrahlung, am deutlichsten wiederum bei den mit 1000 r bestrahlten Tieren, zu erkennen. Dabei sind offenbar die kleinen Lymphocyten zuerst von der Strahlenwirkung betroffen. Angaben über eventuelle Mitosen lassen sich ebenfalls nicht machen. Trotz dieser Einschränkung sind aber dennoch gewisse ins Auge springende Verschiebungen im qualitativen Zellbild

der Lymphe festzustellen. Während gemessen am Ausgangswert eine Stunde nach Ganzkörperbestrahlung die Verschiebung zwischen den einzelnen lymphocytären Zellformen zugunsten der mittelgroßen und großen Lymphocyten nur geringfügig aber immerhin eindeutig ist, sinkt das Verhältnis schon am ersten Tag deutlich weiter ab, und zwar bei den mit 1000 r bestrahlten Tieren offenbar am stärksten. In der Lymphe dieser Tiere sind die kleinen Lymphocyten schon auf 10 - 75 % abgesunken, am Ende des Versuches finden sich überhaupt keine Lymphocyten mehr. Auch bei den mit 650 r bestrahlten Tieren sind am Versuchsende keine kleinen Lymphocyten mehr nachweisbar, lediglich bei den mit 300 r bestrahlten Tieren finden sich noch vereinzelt kleine Lymphocyten, meist allerdings durch die Bestrahlung mehr oder weniger stark in ihrer Form verändert (0 - 6 %). Dementsprechend fällt auch die Relation der einzelnen Zellformen zueinander bei den mit 300 r bestrahlten Ratten nicht so steil ab wie bei den Tieren mit höheren Dosen.

In diesem Zusammenhang interessiert auch der drainagebedingte Gesamtverlust an lymphocytären Zellen in der Mesenteriallymphe. Während KIRSTAEDTER einen durchschnittlichen drainagebedingten Zellverlust von $4,2 \times 10^9$ Zellen innerhalb von 10 Tagen fand, konnte durch die Kombination von Röntgen- und Cortisonbehandlung mit der Drainage davon abweichende Werte erzielt werden.

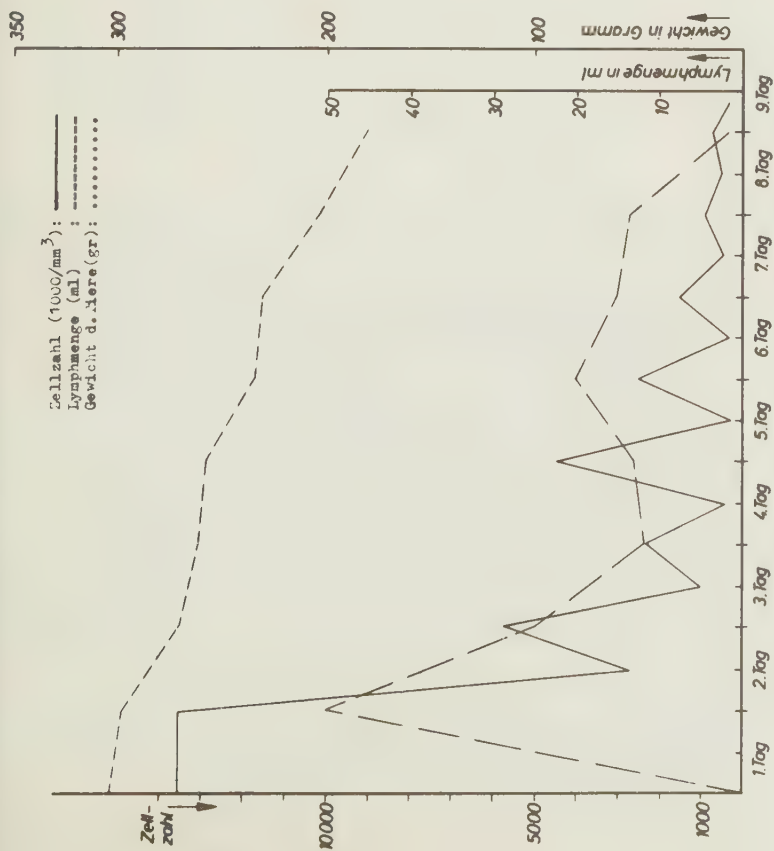
Wird der durchschnittliche Zellverlust für einen Tag ermittelt, so ergibt sich bezogen auf den Zellverlust von $0,42 \times 10^9$ bei KIRSTAEDTER, daß die mit 5 mg URBASON behandelten Tiere am stärksten Zellen verloren hatten; der Zellverlust liegt bei dieser Versuchsanordnung bei $0,61$ bzw. $0,66 \times 10^9$ Zellen. Bei allen anderen Versuchsreihen wurde ein Gesamtzellverlust ermittelt, der unter dem von KIRSTAEDTER angegebenen Wert liegt. So weisen die mit 10 mg URBASON behandelten Tatten einen Verlust von nur $0,17$ bzw. $0,1 \times 10^9$ Zellen/die auf.

Bei den röntgenbestrahlten Tieren läßt sich ebenfalls eine dosisabhängige Verringerung des Zellverlustes in der Lymphe nachweisen. Wiederum auf den Durchschnittswert eines Tages bezogen beträgt der Zellverlust bei den mit 1000 r bestrahlten Ratten $0,1 \times 10^9$ Zellen. Nach Bestrahlung mit 650 r büßen die Tiere täglich durchschnittlich $0,26 \times 10^9$ Zellen ein; ein mit 300 r bestrahltes Tier wies einen Verlust von $0,38 \times 10^9$ Zellen auf. Aus dem Rahmen fiel lediglich der

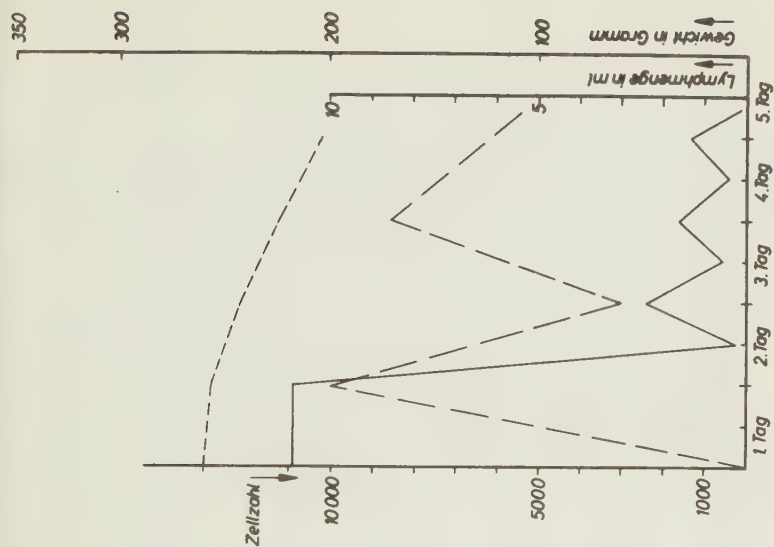
Wert der zweiten mit 300 r bestrahlten Ratte mit einem Verlust von insgesamt $0,62 \times 10^9$ Zellen/die durch die Drainage. Diese Diskrepanz ist wohl durch die ebenfalls überdurchschnittlich hohe Lymphproduktion von 140,8 ml innerhalb von 11 Tagen zu erklären. Unter Zugrundelegung der von den bestrahlten Tieren während der gesamten Versuchsdauer produzierten Lymphe von durchschnittlich 37,4 ml würde auch bei diesem Tier ein täglicher Zellverlust von $0,15 \times 10^9$ Zellen resultieren.

Im Gegensatz zu dem von KIRSTAEDTER gefundenen Gewichtsverlust von 2 % innerhalb von 24 Stunden, weisen in unseren Versuchen die Tiere aller Gruppen einen durchschnittlich höheren Gewichtsverlust auf. So verloren die mit 5 mg URBASON behandelten Tiere durchschnittlich 4,1 %, die mit 10 mg behandelten Ratten 5 % an Gewicht. Ebenfalls dosisabhängig verhält sich die Gewichtsabnahme bei den mit 1000 r, 650 r und 300 r bestrahlten Tieren: das Gewicht fällt von durchschnittlich 4,4 % über 4 % auf 3,1 % ab.

Die geschilderten Verhältnisse, insbesondere die Veränderungen des Zellgehaltes in der Lymphe, die unterschiedliche Lymphmenge sowie der Gewichtsverlust der Tiere während der Versuche werden nachfolgend durch 5 graphische Darstellungen noch einmal verdeutlicht. Hierfür ist jeweils ein charakteristischer Verlauf bei einem Tier aus allen Versuchsreihen ausgewählt.

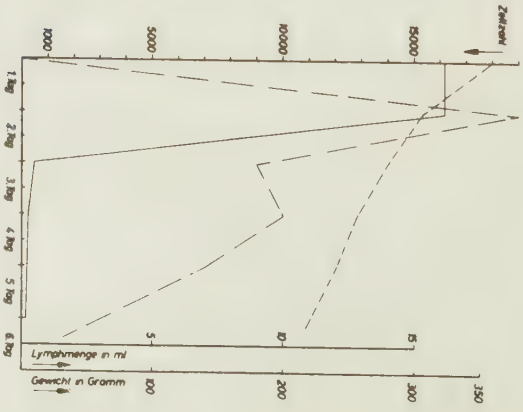
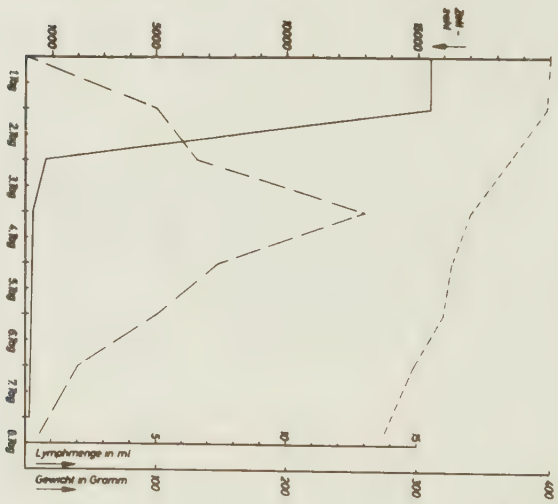
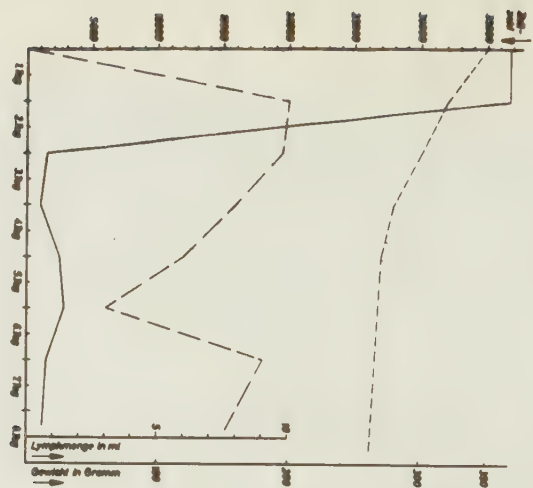


TAFEL 1: 5 mg URBASON/100 g Körpergewicht pro die



TAFEL 2: 10 mg URBASON/100 g Körpergewicht pro die

Graphische Darstellung des Verhaltens der Lymphe nach Dauerdrainage des Mesenteriallymphganges und Ganzkörperröntgenbestrahlung (Tafel 3. 4 und 5).



Histomorphologische Befunde in Milz und Lymphknoten

Bei der Kombination von Röntgenbestrahlung bzw. Cortisonbehandlung mit der Dauerlymphdrainage interessierten nicht nur die Verhältnisse in der Lymphe, von gleicher Wichtigkeit erschien auch das histologische Bild von Milz und Lymphknoten.

In diesem Abschnitt sollen jeweils charakteristische histomorphologische Befunde von Milz und Lymphknoten aufgezeigt und diese mit jenen der anderen Versuchsgruppen verglichen werden.

Für Verdeutlichung der gewonnenen Ergebnisse sind aus den einzelnen Versuchsgruppen Übersichten und entsprechend vergrößerte Ausschnitte von histologischen mit Hämalaun-Eosin (HE) gefärbten Schnitten wiedergegeben.

von jedem Tier wurde zu Versuchsbeginn ein Lymphknoten aus dem Ileocoecalwinkel als Kontrolle gewonnen. Es erscheint zunächst sinnvoll, durch Darstellung der histologischen Merkmale dieser Kontrolllymphknoten einen Maßstab für die weiteren vergleichenden Untersuchungen zu erhalten.

Die Kontrolllymphknoten aus dem Ileocoecalwinkel weisen meist eine geringe Aktivierung auf. Bei typischem Aufbau von Rinden- und Markzentren enthalten die Follikel häufiger Sekundärknötchen. Während im Rindenparenchym kleine und mittelgroße Lymphocyten das Bild beherrschen, lassen sich in den Pulpasträngen und vor allem an der Rinden-Markgrenze vermehrt abgerundete freie Retikulumzellen, Übergangszellen, reife Plasmazellen sowie vereinzelt eosinophile und neutrophile Leukocyten erkennen. Die fixen Retikulumzellen treten dagegen nicht besonders hervor. Die Sinus sind ausnahmslos weit und in den Interfolliculärsinus, weniger in den Randsinus finden sich vermehrt freie abgerundete Retikulumzellen, ferner viel kleine und mittelgroße Lymphocyten und eosinophile Leukocyten. Die Kapsel der Lymphocyten und die Postkapillaren Venen sind unauffällig. Dieses Bild der Aktivierung ist insgesamt völlig uncharakteristisch (Abb. 1).

Auf dem durch den Spontan-tod der Tiere bedingten Versuchsende wurden weitere Lymphknoten aus dem Ileocoecalwinkel bzw. Mesenterialgebiet,

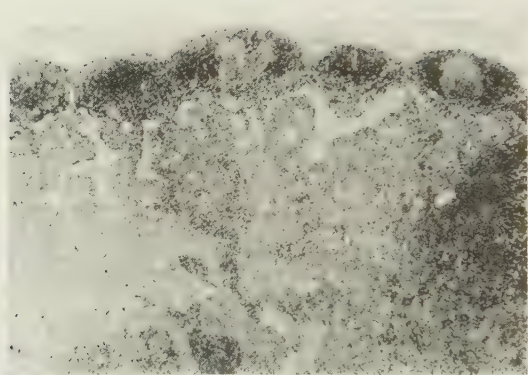


Abb. 1: Kontrolllymphknoten aus dem Ileocoecalwinkel (Übersicht)
Uncharakteristische Aktivierung des lymphoretikulären
Gewebes

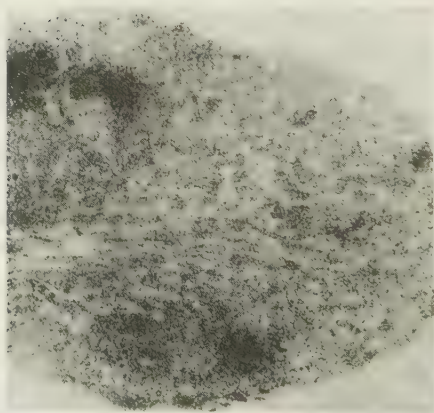


Abb. 2: Ileocoecallymphknoten nach Bestrahlung mit 300 r; 8. Tag
(Übersicht)
Schwund von Primär- und Sekundärfollikeln

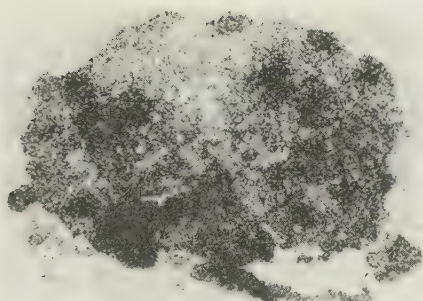


Abb. 3: Paraaortallymphknoten nach Bestrahlung mit 300 r; 8. Tag
(Übersicht)
Reste follikulärer Strukturen in Mark und Rinde

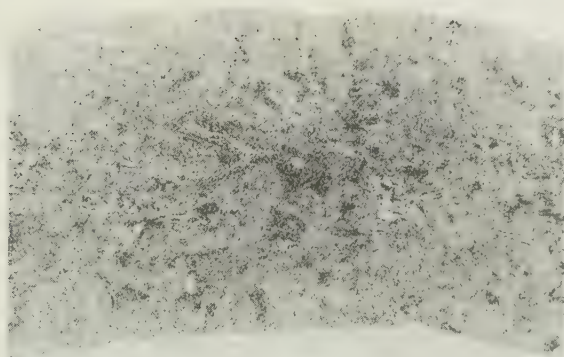


Abb. 4: Milz nach Bestrahlung mit 300 r; 8. Tag (Übersicht)
Aufhebung der Follikelstruktur

außerdem Lymphknoten aus dem paraaortalen Bereich und die Milz entnommen.

Diese lymphatischen Organe zeigen nach der Röntgenbestrahlung bzw. der URBASON-Behandlung deutlich abweichende Bilder. Die Unterschiede sind jedoch nur quantitativer Art.

Bei den mit 300 r bestrahlten Tieren sind in Lymphknoten und Milz Sonderstrukturen (Primär- und Sekundärknötchen) fast völlig geschwunden (Abb. 2 - 4); nur gelegentlich sind noch einzelne follikuläre Strukturen in der Rinde nachweisbar (Abb. 3). Es fällt insgesamt auf und dies gilt für alle folgenden Versuchsgruppen in analoger Weise, daß die ileocoecalen Lymphknoten gegenüber den paraaortalen in quantitativer Hinsicht die eindrucksvollsten Veränderungen aufweisen. Auch in der Milz (Abb. 4) ist eine weitgehende Vereinheitlichung des Strukturbildes eingetreten infolge einer extremen Verarmung an lymphatischen Zellelementen und Aufhebung der Follikelstruktur, weshalb eine klare Abgrenzung zwischen roter und weißer Pulpa schwierig ist.

Bei stärkerer Vergrößerung fällt in Lymphknoten und Milz nach Bestrahlung mit 300 r (Abb. 5 - 7) zunächst auf, daß die Verminderung der kleinen lymphocytären Rundzellen ganz im Vordergrund steht; hier von sind Rinde und Mark des Lymphknotens in gleicher Weise betroffen. Zwischen den locker gelagerten freien und geweblich fixierten Zellen des Parenchyms ist eine eiweißreiche Flüssigkeit nachweisbar. Die retikuläre Matrix ist überall erhalten geblieben. Die Retikulumzellen liegen infolge der erheblichen Zellverarmung innerhalb der retikulären Fasern sehr dicht und weisen die Zeichen einer ausgeprägten Aktivierung auf (Abb. 5); sie besitzen ein breites z. T. wolzig aufgelockertes Cytoplasma, die Kerne sind deutlich vergrößert, die Kernstruktur ist locker und transparent, innerhalb der Kerne befinden sich mindestens ein gelegentlich bis zu drei Nukleoli, die ebenfalls groß und transparent erscheinen. Ruhende Retikulumzellen mit kleinen und dichteren Kernen und relativ schmalem Cytoplasma sind selten. Zwischen Retikulumzellen liegen verschiedenartige Zell- und Kerntrümmer, daneben auch mittelgroße Lymphocyten, retikuläre Übergangszellen und Plasmazellen. Die Übergangszellen besitzen ein breites deutlich basisch anfärbbares Cytoplasma.

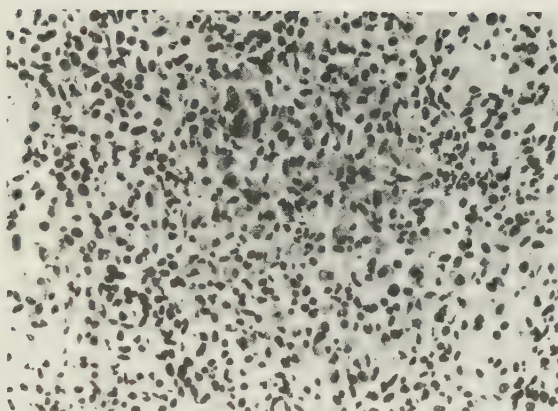


Abb. 5: Ileocoecallymphknoten nach Bestrahlung mit 300 r; 8. Tag
(250fache Vergrößerung)
Verminderung der lymphocytären Rundzellen; Aktivierung
und Proliferation der Retikulumzellen

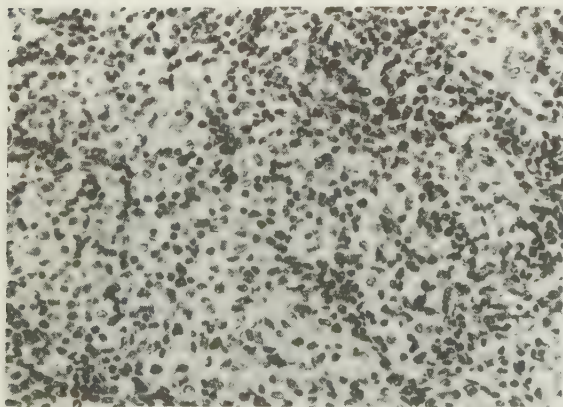


Abb. 6: Paraaortallymphknoten nach Bestrahlung mit 300 r; 8. Tag
(250fache Vergrößerung)
Mäßige retikulocytäre Aktivierung mit Vermehrung retikulo-
cytärer Übergangszellen

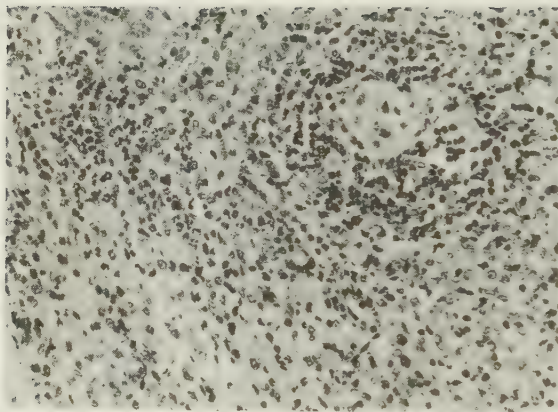


Abb. 7: Milz nach Bestrahlung mit 300 r; 8. Tag
(250fache Vergrößerung)
Starker Zellschwund in roter und weißer Pulpa; mäßige
Sidero- und Erythrocytophagie

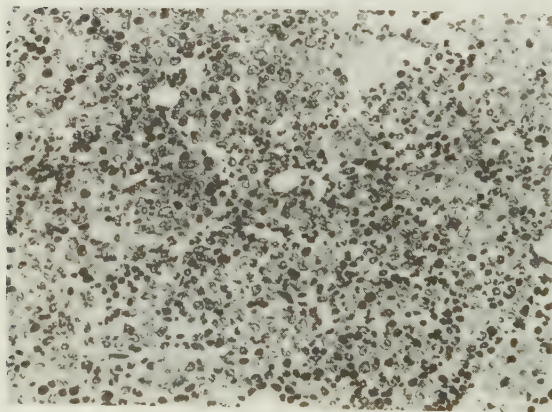


Abb. 8: Ileocecallymphknoten nach Bestrahlung mit 650 r; 8. Tag
(250fache Vergrößerung)
Fortgeschrittene Lymphocytopenie, zahlreiche Kerntrümmer
erhebliche Aktivierung der Retikulumzellen

Die Grenze der Sinus gegenüber dem Lymphknotenparenchym erscheint allenthalben unscharf und vielfach nicht mehr sicher abgrenzbar. Die Sinus sind von mittlerer Weite und gelegentlich offenbar erweitert. Vor allem in den Randsinus im übrigen aber diffus verteilt finden sich retikulocytaire und histiocytaire Zellen mit verschiedenartigen Zelleinschlüssen, die aus Kerntrümmern, aus Erythrocyten und aus granulärem Material nicht näher bestimmbarer Herkunft bestehen. Gelegentlich lassen sich auch Mitosen in nicht sicher zu charakterisierenden Zellen beobachten. Die postkapillären Venen verlaufen geschlängelt, ihr Endothel ist einschichtig und ausgesprochen niedrig.

Die Kapseln der Lymphknoten sind infolge der bereits makroskopisch auffallenden Verkleinerung wellig, sonst unauffällig.

In der Milz (Abb. 4 und 7) steht im Vordergrund ein starker Schwund der Zellen in der weißen und roten Pulpa, insbesondere ist die weiße Pulpa stark reduziert und sehr zellarm. Vorwiegend finden sich auch hier retikuläre und histiocytaire Zellelemente. Zusätzlich weist die Milz eine ausgesprochene Sidero- bzw. Erythrocytrophagie auf.

Deutlicher sind die Veränderungen bei den mit 650 r bestrahlten Tieren. Auch hier imponiert ganz besonders wieder die Verarmung an lymphocytären Zellelementen in den Ileocoecallymphknoten und in der Milz, während die paraaortalen Lymphknoten durch die Weite der Sinus und durch herdförmige follikelartige Zellhaufen charakterisiert sind.

Die Veränderungen in der Zellzusammensetzung treten bei stärkerer Vergrößerung deutlicher hervor (Abb. 8 - 10). Die Aktivierung der Retikulumzellen erscheint noch ausgesprochener, zwischen den Retikulumzellen liegen nicht mehr zu definierende Zelltrümmer sowie makrophagocytär umgewandelte Retikulo- und Histiocyten, die wiederum besonders in den Randsinus gehäuft auftreten. Dabei ist bei dem Vergleich festzustellen, daß die Veränderungen im Paraaortallymphknoten (Abb. 9) ganz offensichtlich noch nicht jenen extremen Grad erreicht haben, wie er sich am Ileocoecallymphknoten manifestiert (Abb. 8). So sind im Paraaortallymphknoten neben der retikulocytairen Aktivierung Übergangszellen, z. T. auch mittelgroße Lymphocyten erkennbar. Die relativ hohe Zahl von Makrophagen läßt ebenfalls auf eine noch

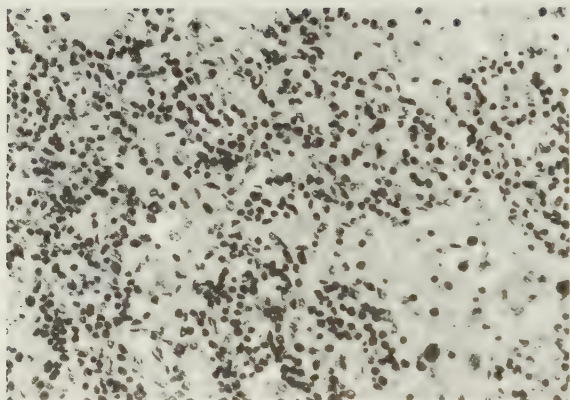


Abb. 9: Paraaortallymphknoten nach Bestrahlung mit 650 r; 8. Tag
(250fache Vergrößerung)
Vielfach retikulocytäre Übergangszellen und mittelgroße
Lymphocyten; Makrophagocytose

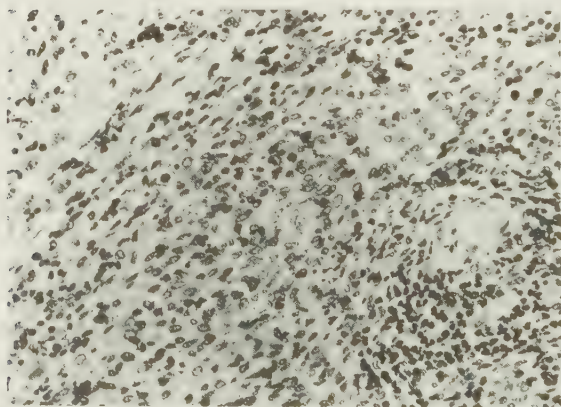


Abb. 10: Milz nach Bestrahlung mit 650 r; 8. Tag
(250fache Vergrößerung)
Ausgeprägte Histio- und Retikulocytose; z. T. makrophagocytäre
Umwandlung

nicht extreme Schädigung durch die Röntgenbestrahlung schließen (Abb. 9).

Den deutlichsten Schädigungsgrad zeigen erwartungsgemäß die lymphatischen Organe der mit 1000 r bestrahlten Tiere (Abb. 11 - 13). So bietet der Ileocoecallymphknoten (Abb. 11) das Bild einer vollkommenen Vereinheitlichung des Zellbildes mit Vorherrschen retikulocyitärer Elemente. Die stärkere Vergrößerung (Abb. 12) zeigt eine erhebliche Zeldestruktion, die selbst die aktivierten Retikulumzellen erfaßt hat. Lediglich das Zellbild des Paraaortallymphknotens (Abb. 13) bietet noch ein Bild, das ungefähr dem des Ileocoecallymphknotens der 650 r-Versuchsreihe entspricht; die Aktivierung der retikulären Zellelemente steht ganz im Vordergrund. Andere Zellelemente, etwa mittelgroße Lymphocyten fehlen völlig und selbst Makrophagocyten sind als Ausdruck des Strahlenschadens nicht mehr nachweisbar.

In der Milz sind neben einigen aktivierten Retikulumzellen ebenfalls kaum noch andere Zelltypen zu differenzieren.

Analog zu den strahlenbedingten Veränderungen und nur in quantitativer Hinsicht verschieden bieten die mit URBASON behandelten lymphatischen Organe ein grundsätzlich gleichartiges Bild.

Bei den mit 5 mg URBASON/100 g Körpergewicht behandelten Tieren lassen sich ebenfalls lymphatische Sonderstrukturen wie Primär- und Sekundärfollikel nur schwer oder gar nicht erkennen (Abb. 14). Dabei sind auch hier wieder die Ileocoecallymphknoten am deutlichsten verändert, während bei den Paraaortallymphknoten die follikulären Strukturen noch angedeutet bestehen. Im Gegensatz zu den röntgenbestrahlten Tieren weist das Parenchym, dessen Kapillaren auffallend erweitert sind, gleichermaßen in Rinde und Mark noch eine verhältnismäßig große Zahl kleiner Lymphocyten auf, besonders reichlich lassen sich Übergangszellen beobachten. Dafür ist auch die Aktivierung der geweblich fixierten Retikulumzellen nicht so ausgeprägt wie bei den bestrahlten Tieren (Abb. 15).

Zwischen den Retikulocyten, die dicht gelagert und auch vermehrt erscheinen, liegen massenhaft Zellen mit Zeichen der Kernpyknose und Karyorexesis. Diese Zellen sind kleinen und größeren lymphocytären

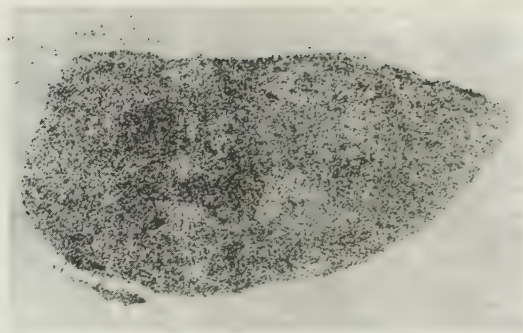


Abb. 11: Ileocecallymphknoten nach Bestrahlung mit 1000 r; 6. Tag
(Übersicht)
Völlige Vereinheitlichung des Struktur- und Zellbildes

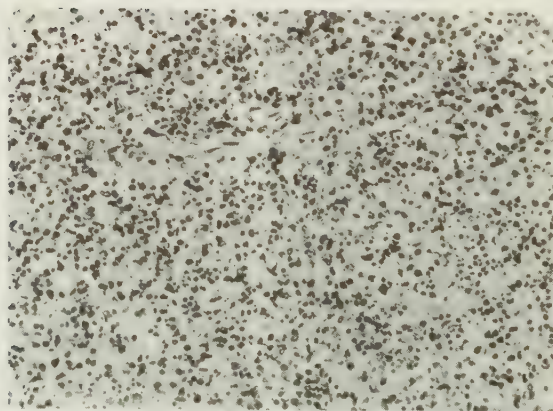


Abb. 12: Ileocecallymphknoten nach Bestrahlung mit 1000 r; 6. Tag
(250fache Vergrößerung)
Ausgedehnte Destruktion aller Zellen des lymphoretikulären
Gewebes; auch makrophagocytäre Zellen nicht mehr erkennbar

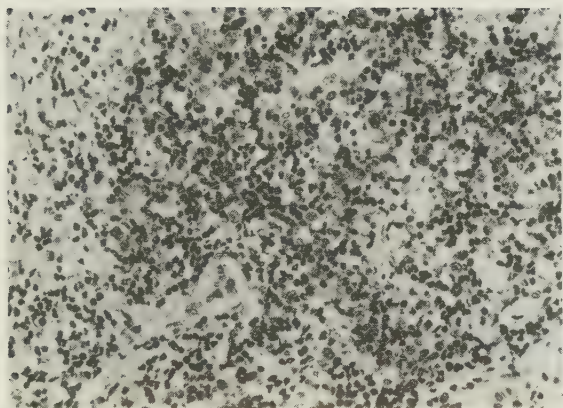


Abb. 13: Paraaortallymphknoten nach Bestrahlung mit 1000 r; 6. Tag
(250fache Vergrößerung)
Extreme Aktivierung und Proliferation der Retikulumzellen;
zahlreiche Zelltrümmer

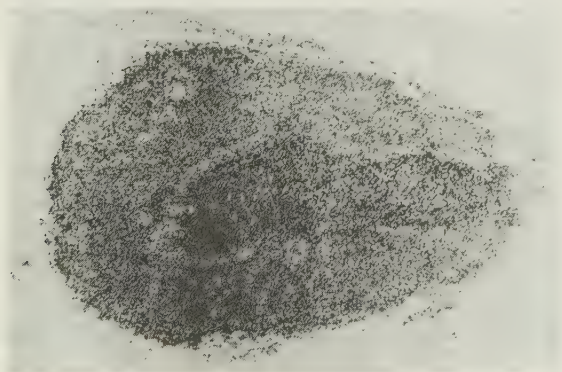


Abb. 14: Ileocoecallymphknoten nach Behandlung mit 5 mg URBASON/
100 g Körpergewicht; 9. Tag (Übersicht)
Völliger Schwund von Primär- und Sekundärfollikeln

Rundzellen zuzuordnen. Daneben finden sich vielfach Mastzellen mit dicht gelagerten Granula, die z. T. auch extrazellulär frei und diffus zwischen dem retikulären Gerüst liegen. Auch enthält das Parenchym z. T. massenhaft Makrophagen, deren Cytoplasma wiederum die verschiedensten hauptsächlich granulären Einschlüsse aufweist.

Wiederum im Gegensatz zu den bestrahlten Tieren sind die Sinus der Lymphknoten deutlich erweitert und mit Erythrocyten gefüllt, die Grenze zwischen Parenchym und Sinus erscheint jedoch auch hier vielfach verwaschen oder unscharf. In den Sinus selbst finden sich wesentlich mehr phagocytierende Zellen, in deren Cytoplasma vielfach Erythrocyten eingeschlossen sind (Abb. 15): insgesamt liegt das Bild einer Sinushistiocytose vor.

Die Kapsel der Lymphknoten zeigt als Folge der starken Verkleinerung der lymphoretikulären Organe wiederum eine wellige Beschaffenheit.

Die Befunde der Milz entsprechen denen der Lymphknoten. Auch hier springt wieder eine extreme Sidero- bzw. Erythrocytrophagie in die Augen. Die Verminderung der lymphocytären Zellen der roten und weißen Pulpa ist ebenfalls eindrucksvoll, so daß das retikuläre Gerüst mit seinen Retikulumzellen wie ausgewaschen erscheint.

Bei den mit 10 mg/URBASON/100 g Körpergewicht behandelten Tieren sind die Veränderungen im Gegensatz zu den mit 5 mg/URBASON/100 g Körpergewicht behandelten Ratten ebenfalls nur quantitativer Natur.

Die Aktivierung der Retikulumzellen weist kaum einen nennenswerten Unterschied auf; lediglich die Phagocytose in den ileocoecalen und paraaortalen Lymphknoten (Abb. 16 und 17) imponiert als noch ausgeprägter. Die Menge der Übergangszellen erscheint insgesamt etwas verringert.

Die lymphoretikuläre Struktur der Milz bietet ein noch zellärmeres Bild (Abb. 18), da jetzt vor allem auch die weiße Pulpa von lymphocytären Zellen entvölkert ist und das Bild der retikulocytären Aktivierung vorherrscht, wiederum kombiniert mit dem Auftreten von histiocytären Zellen und einer ausgesprochenen Sidero- bzw. Erythrocytrophagocytose. Auch hier liegen zwischen den intakten Zellen zahllose nicht mehr zu identifizierende Kern- und Zelltrümmer.

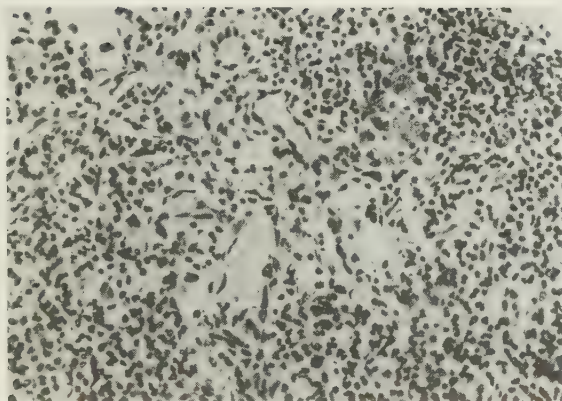


Abb. 15: Ileocecallymphknoten nach Behandlung mit 5 mg URBASON/
100 g Körpergewicht; 9. Tag (250fache Vergrößerung)
Neben zahlreichen retikulocytären Übergangszellen noch
vielfach kleine Lymphocyten; Makrophagocytose

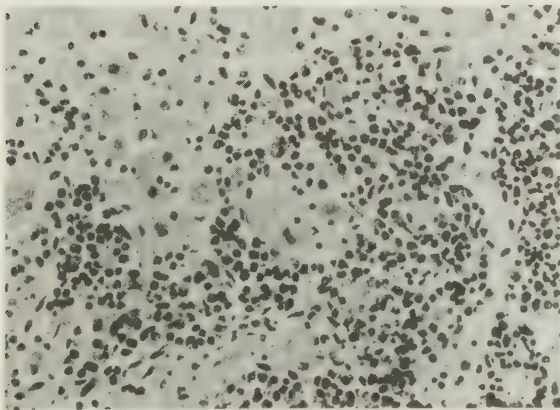


Abb. 16: Ileocecallymphknoten nach Behandlung mit 10 mg URBASON/
100 g Körpergewicht; 5. Tag (250fache Vergrößerung)
Ausgedehnte Makrophagocytose

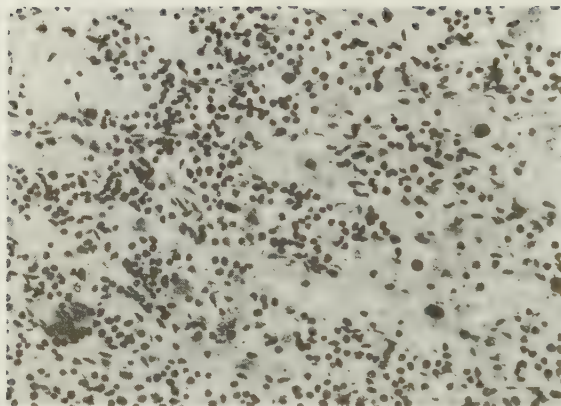


Abb. 17: Paraaortallymphknoten nach Behandlung mit 10 mg URBASON/
100 g Körpergewicht; 5. Tag (250fache Vergrößerung)
Mäßige Makrophagocytose; reichlich Übergangszellen und
aktivierte Retikulumzellen

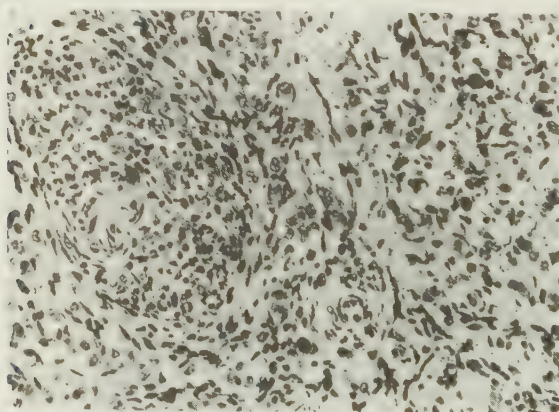


Abb. 18: Milz nach Behandlung mit 10 mg URBASON/100 g Körpergewicht
5. Tag (250fache Vergrößerung)
Extreme Sidero- und Erythrocytrophagie; deutliche histio- und
retikulocytäre Aktivierung

Abschließend sei noch auf eine Veränderung hingewiesen, die in mehr oder minder ausgeprägtem Maße bei allen Versuchsgruppen anzutreffen ist; sie betrifft das retikuläre Fasergerüst und wird vor allem durch die Silberfärbung nach GOMÖRI deutlich.

Die Vergrößerung eines mit 1000 r bestrahlten Lymphknotens (Abb. 19) veranschaulicht besonders eindrucksvoll die Veränderungen des retikulären Gerüsts. Die gesamte retikuläre Textur erscheint wie kollabiert und zusammengesintert, so daß auch hier gegenüber den normalen Verhältnissen ein ungewöhnliches Bild entsteht. Die retikulären Fasern erscheinen zwar nicht geschädigt, aber mit einer mehr oder minder ausgeprägten, vielfach herdförmig unterbrochenen Argyrophilie geht eine Kollagenisierung einher, wobei entweder in den kollagenen Fasern noch Reste retikulärer Elemente nachweisbar sind, oder zwischen den argyrophilen Fasern erscheint kollagen sich verhaltendes Material.

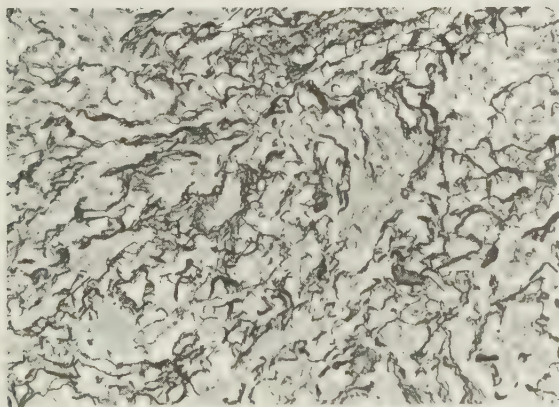


Abb. 19: Ileocoecallymphknoten nach Bestrahlung mit 1000 r; 6. Tag Silberfärbung nach GOMÖRI (250fache Vergrößerung) Faserkollaps; Kollagenisierung des Gerüsts

Diskussion

Durch Kombination von Röntgenbestrahlung bzw. Cortisonbehandlung mit der Dauerlymphdrainage bei Ratten hat sich das Verhalten des lymphatischen Systems deutlich veranschaulichen lassen. Röntgenbestrahlung und Applikation von Cortison führen erweislich im lymphoretikulären Gewebe zum Verlust der Lymphocyten, gleichzeitig zu einer Aktivierung der Stammzellen dieses Gewebes. Die daraus resultierende Zellenneubildung entspricht der akzidentellen Cytopoese, wie sie von MASSHOFF und Mitarbeitern (1953, 1954, 1958, 1960, 1961, 1962, 1965, 1967, 1968) durch verschiedene Experimente aufgezeigt worden ist.

Die Arbeit von KIRSTAEDTER über das zelluläre Verhalten des lymphatischen Systems bei der Ratte während längerer Lymphdrainage hatte zu dem wichtigen Resultat geführt, daß sich bei prolongierter Drainage ein dem Lymphentzug entsprechender neuer Gleichgewichtszustand herstellt. Dies kommt eindrucksvoll in der Zellzahl zum Ausdruck; nach einer anfänglich durchschnittlichen Lymphocytenzahl von 30 000 Zellen/mm³ fällt der Zellgehalt bis etwa zum 7. Tag kontinuierlich ab, um sich dann um 1500 Zellen/mm³ zu bewegen. Währenddessen kommt es auch zur Verschiebung der lymphocytären Zellformen, wobei ebenfalls vom 7. Tage an nur noch 50 % kleine Lymphocyten in der Lymphe anzutreffen sind. Dieses Resultat ist - wie bereits erwähnt - in den eigenen Versuchen vor allem in quantitativer Hinsicht erheblich abgewandelt.

Von besonderem Interesse ist zweifellos das Verhalten des Zellgehaltes der Lymphe bei den mit Cortison (URBASON) behandelten Tieren. Bereits in den Arbeiten von SELYE (1937), INGLE (1940), BAKER (1951), DOUGHERTY und WHITE (1943, 1944, 1945, 1952), DOUGHERTY und SANTISTEBAN (1954, 1959), DOUGHERTY, FRANK und KUMAGAI (1951, 1953), FELDMANN (1950), RINGERTZ, FAGRAEUS und BERGLUND (1952), SCHMID-BIRCHER (1954), WEAVER (1955) sowie von GRUNDMANN (1958, 1960) wird darauf hingewiesen, daß die Wirkung des Cortisons in einer ausgedehnten Lymphocytolyse besteht. GRUNDMANN diskutiert daneben noch die Möglichkeit einer gesteigerten Abgabe der Lymphocyten in die Blut- oder Lymphflüssigkeit und eine Störung bzw. Hemmung der physiologischen Regeneration, wobei letztere bereits ausreichen würde, um bei normalem Verbrauch in der Peripherie ganz analoge Bilanzstörungen herbeizuführen. Die rasche Ausschwemmung konnte von GRUNDMANN an Hand zahlreicher Unter-

suchungen an Lymphknoten und Milz eindeutig nachgewiesen werden. Schon nach wenigen Stunden ist es zu einer "Entblößung" des lymphatischen Gewebes von reifen lymphatischen Zellelementen gekommen, und zwar bevor Pyknosen von Lymphocyten und Phagocytose deutlich ausgeprägt sind. Zur Frage der Regenerationshemmung konnte GRUNDMANN schließlich zeigen, daß unter Cortison eine Hemmung der Kernteilungsfiguren eintritt, die nach höherer Dosierung so eindrucksvoll wird, daß er die regenerationshemmende Wirkung des Cortisons als die wichtigste Ursache der lymphatischen Involution ansieht und deshalb das Cortison in die Gruppe der Mitosegifte einreicht.

Biochemische Untersuchungen über die Wirkung des Cortisons haben MENON (1962), BULLOUGH (1952, 1955), GELFANT (1960), GREEN und GHADIALLY (1951), BIESELE (1959), KASS und KENDRICIS (1952), LOWE, WILLIAMS und THOMAS (1953) sowie NOBLE (1950) angestellt. Danach besitzt das Cortison eine ausgesprochen antimitotische Wirkung, die als Eingriff in die interphasische Energieproduktion bzw. in die sog. "Antephase" aufgefaßt wird; als Interphase wird dabei der Zeitraum zwischen zwei Karyokinesen bezeichnet. Diese Annahme wird auch von GRUNDMANN bestätigt. Schließlich ist auch die gluco- und mineralocorticoide Wirkung des Cortisons als hinreichend bekannter Stoffwechseleinfluß nicht zu vernachlässigen.

Im Gegensatz zu der genannten hemmenden Wirkung des Cortisons haben manche Autoren einen stimulierenden Effekt der Nebennierenrinden-Hormone betont. So soll nach SANTISTEBAN (1959) eine stimulierende Wirkung auf die Retikulumzellen verbunden mit einem modernierenden Effekt auf die Differenzierung der Retikulumzellen und die Proliferation der lymphoiden Elemente bestehen. Dieser Ansicht sind auch BASERGA und MORISAN (1961) sowie DOUGHERTY und KUMAGAI (1951).

Die hemmende Wirkung des Cortisons ist durch die von uns angewendete Kombination von prolongierter Lymphdrainage mit Cortisongabe voll zu bestätigen. Wie aus unseren Ergebnissen hervorgeht, liegt der durchschnittliche auf einen Tag bezogene Zellverlust der mit 5 mg/100 g Körpergewicht URBASON behandelten Tiere mit $0,61$ bzw. $0,66 \times 10^9$ Zellen deutlich höher als in den Untersuchungen von KIRSTAEDTER. Allerdings sinkt der Zellgehalt bei den mit höheren Dosen von URBASON behandelten Tieren auf $0,17$ bzw. $0,1 \times 10^9$ Zellen ab. Bei der niedrigeren Dosie-

rung scheint der durch Cortison bedingte Effekt der Lymphocytenausschwemmung die Regenerationshemmung - vielleicht nur relativ - zu überwiegen, nicht zuletzt wohl zusätzlich verstärkt durch den Ausschwemmungsreiz infolge der Dauerlymphdrainage. Bei der doppelten Dosierung dagegen steht anscheinend die Regenerationshemmung des Cortisons ganz im Vordergrund. Bekräftigt werden diese Befunde durch die Tatsache, daß sowohl in der Lymphe als auch in den lymphatischen Organen die Mitosetätigkeit deutlich eingeschränkt erscheint, während KIRSTAEDTER in der Lymphe eine Mitoserate von 8 - 10 Mitosen auf 1000 Zellen und in den lymphatischen Organen ebenfalls häufig Mitosen in Retikulumzellen und ihnen nahestehenden großen rundlichen Zellen festgestellt hat. Eine auffallende Reduzierung der Mitoserate nach Prednisongabe konnte im übrigen auch von BASERGA und MORISAN (1961) bewiesen werden.

In unseren Versuchen steigt zwar auch der Grad der Ausschwemmung von unreifen Zellen bei den mit 10 mg/100 g Körpergewicht behandelten Tieren deutlich an, jedoch lassen sich teilungsfähige Elemente nicht sicher nachweisen. Bei der Beurteilung des Zellbildes der Lymphe ist schließlich die Tatsache nicht zu übersehen, daß bereits der "stress" des Experimentes die adrenocorticale Sekretion steigert und damit das Wachstum des lymphatischen Gewebes bzw. die Ausreifung lymphocytärer Zellelemente verhindert (DOUGHERTY und KUMAGAI 1951).

Der eigenartige intermittierende Kurvenverlauf des Zellgehaltes in der Lymphe bei den mit URBASON behandelten Tieren läßt ebenfalls auf eine cortisonbedingte Regenerationshemmung schließen, die in Abhängigkeit von der Art und Dosierung des Corticosteroids deutlich durch das der Pharmakologie bekannte Prinzip des durch Ausscheidung und Abbau bedingten Wirkungsverlustes eines Pharmakons gesteuert wird. Bereits HANSEN (1958) konnte bei seinen Versuchen an Katzen zeigen, daß eine Cortisonzufuhr eine Verminderung der Lymphocytenausschüttung pro Stunde auslöst, und daß es nach 3 bis 4 Stunden nach der Hormonzufuhr wieder zu einem vorübergehenden Anstieg der Lymphocytenzahl kommt, ohne daß eine eindeutige Verschiebung des qualitativen Zellbildes eintritt. Da aber seine Versuche sich nur jeweils auf 24 Stunden erstreckten, konnte es offensichtlich weder zu dem von uns festgestellten intermittierenden Verlauf noch zur Verschiebung des Zellbildes kommen. HANSEN sieht übrigens die Cortisonwirkung ebenfalls als Verbrauch der Zellreserven und als Verminderung des Nachschubes

dadurch einen hemmenden Einfluß auf den Zellstoffwechsel an, einen lymphocytolytischen Effekt dagegen fand er im Gegensatz zu anderen Autoren (DOUGHERTY, WHITE, GRUNDMANN) nicht.

In den der vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden Versuchen kommt es jedenfalls mit ansteigendem Wirkungsspiegel des Cortisons und allmählich sich erschöpfender Regenerationskraft der lymphatischen Organe zu einem typischerweise intermittierend verlaufenden Abfall des Zellgehaltes in der Lymphe, der so ausgedehnt ist, daß der von KIRSTAEDTER gefundene zelluläre Gleichgewichtszustand erheblich unterschritten wird. Die Grenze der Belastbarkeit bzw. der Aktivierung der lymphatischen Organe ist offenbar erreicht.

Einen entsprechenden Niederschlag findet die regenerationshemmende Wirkung des Cortisons schließlich auch in der qualitativen Verschiebung des Zellbildes in der Lymphe. Hier imponiert ebenfalls die dosisabhängige Wirkung des Glucocorticoids URBASON. Klar und eindeutig liegen die Verhältnisse wiederum bei den mit 10 mg/100 g Körpergewicht URBASON behandelten Tieren, bei denen der Gehalt an kleinen reifen Lymphocyten in der Lymphe auf 31 % absinkt, während der der größeren unreifen Zellformen entsprechend auf 69 % ansteigt. Nach KIRSTAEDTER dagegen liegt die Relation zwischen Lymphocyten und großen lymphocytären Zellformen bei einfacher Lymphdrainage nach dem 7. Tag bei etwa 50 %. Dabei bestand der Reiz in einer erhöhten Ausschwemmung und der damit gekoppelten gesteigerten Zellbildung, die vom physiologischen Modus deutlich abweicht und der akzidentellen Cytopoese entspricht.

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei den eigenen Versuchen um die Kombination von verschiedenen Reizen auf das lymphatische Gewebe. Das URBASON hat dabei neben einer lymphocytenausschwemmenden eine deutliche regenerationshemmende Wirkung, die hier offenbar relativ überwiegt, so daß der Gehalt an unreifen lymphocytären Zellen in der Lymphe in den Vordergrund tritt. Diese Annahme wird durch den Befund gestützt, daß der Gesamtzellgehalt gegenüber der einfachen Lymphdrainage absolut vermindert ist. Damit wird aber zugleich evident, daß die vergleichsweise stärkere Zunahme der größeren unreifen Zellelemente nur eine relative ist.

Prinzipiell gleichartig, im einzelnen jedoch etwas anders liegen die Dinge nach der Röntgenbestrahlung. Während HOLUB (1951) das Verhalten

der Lymphocyten im Blut nach Röntgenbestrahlung studierte, untersuchten VALENTINE, CRADDOX und LAWRENCE (1949), sowie BROWN, HARDENBERGH und TULLIS (1950) zum erstenmal die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Zellbild in der Lymphe. Weitere Ergebnisse stammen von ROSS, FURTH und BIGELOW (1956), die 5 Stunden nach Ganzkörperbestrahlung einen rapiden Abfall der Lymphocyten in der Lymphe mit Vermehrung von zugrunde gegangenen und geschädigten Lymphocyten beschrieben haben. Es fanden sich Verklumpungen, Fragmentationen und Pyknosen von Kernen, z. T. riesige lymphoide Zellen, mitotische Lymphoblasten und Lymphocyten mit gelappten Kernen. ROSS ermittelte bei den geschädigten Zellen über 70 % große lymphocytäre Elemente, jedoch waren viele abnormal gestaltet, vacuolig und stark basophil. Unsere Untersuchungen können diese Befunde weitgehend bestätigen. Uns erscheint jedoch eine genauere Differenzierung und insbesondere die Unterscheidung in mitotische und degenerativ veränderte Zellen nicht ohne weiteres möglich.

Der Mechanismus der Röntgenstrahlen als Schädigungsfaktor ist nach GRUNDMANN (1964), FRITZ-NIGGLI (1959) und ZOLLINGER (1959) weitgehend unklar. Die Schädigung erfolgt offenbar auch hier in der Interphase, wobei insbesondere die Prophase als besonders strahlensensibel gilt. Aber auch Schäden des Cytoplasmas in Form von Permeabilitätsänderungen Erhöhung der Lichtbrechung und Erniedrigung der Viscosität sind beschrieben worden. Genauere cytochemische Untersuchungen stammen von ACKERMANN und BELLIOS (1959) sowie von ALPEN, COOPER und BARKLEY (1960). Danach kommt es nach einer Ganzkörperbestrahlung (600 r) zu einer nach 2 - 4 Stunden einsetzenden Verminderung bzw. zum Verlust der alkalischen Phosphatase-Aktivität, zu einem Verlust der Reaktion für Pentosenucleoproteine, zu einer herabgesetzten Reagibilität für Sulfhydrylgruppen und zu einer Hemmung der DNS-Synthese. Diese biochemischen Veränderungen gehen jeweils den morphologischen Zeichen einer Lymphocytenentschädigung voraus. Im Gegensatz zu den Lymphocyten verhalten sich die Retikulumzellen anders. Zwar weisen auch sie die beschriebenen cytochemischen Veränderungen auf, jedoch sind diese reversibel und lassen sogar etwa am 4. Tag nach der Bestrahlung einen Anstieg entsprechender chemischer Prozesse über das Normalmaß hinaus erkennen. In der Milz liegen die Verhältnisse ähnlich, nur geht mit dem Anstieg der biochemischen Prozesse eine durch Makrophagen bedingte gesteigerte Erythro- und Siderophagie einher, die auch durch die eigenen Untersuchungen eindrucksvoll bestätigt werden konnte.

Wie bereits bemerkt, sinkt also der Zellgehalt in der Lymphe bereits wenige Stunden nach der einmaligen Ganzkörperbestrahlung sehr deutlich ab und zeigt dann im Gegensatz zur Behandlung mit URBASON eine kontinuierliche Tendenz zum weiteren Abfall, wobei - von der Dosis der Strahlenmenge abhängig - die vor dem Tod der Tiere ermittelten Zellwerte ebenfalls den zellulären Gleichgewichtszustand nach der einfachen Lymphdrainage mehr oder weniger deutlich unterschreiten. Ebenfalls in den ersten Stunden treten in der Lymphe lymphocytäre Zellen mit den Zeichen der Karyorhexis und Pyknose auf. Deren Anteil wird mit der Versuchsdauer immer größer, so daß meist schon nach 24 Stunden eine genaue Differenzierung der Zellen nicht mehr möglich ist. Nimmt man unter entsprechendem Vorbehalt die Größe der Kern- und Cytoplasmatrümmern als Maß für die Bestimmung der einzelnen Zellformen, so fällt auf, daß sich bei allen röntgenbestrahlten Tieren Elemente, die den kleinen Lymphocyten entsprechen könnten, nicht oder kaum mehr nachweisen lassen. Offenbar ist - und das stand zu erwarten - der Eingriff in die histiozellulären Funktionen des lymphatischen Systems nach der Röntgenbestrahlung wesentlich tiefgreifender als nach der URBASON-Behandlung.

Die feingewebliche Untersuchung von Lymphknoten und Milz nach der kombinierten Versuchsanordnung ergibt das Bild der Lymphocytophthase und einer ausgeprägten Aktivierung und Proliferation der retikulo-cytären Elemente. Diese Veränderung des retikulo-cytären Systems übertrifft das nach den einzelnen experimentellen Verfahren, d. h. nach der Röntgenbestrahlung bzw. Cortisonbehandlung allein zu beobachtende Maß bei weitem, vor allem erfolgt eine sehr erhebliche Aktivierung des retikulumzelligen Systems.

Sowohl nach Röntgenbestrahlung als auch nach URBASON-Behandlung lassen sich die Sonderstrukturen der lymphatischen Organe (Primär- oder Sekundärfollikel) nicht erkennen; in der Milz steht der hochgradige bis auf wenige retikulo- und histiozelluläre Zellelemente sich erstreckende Zellschwund vor allem in der weißen Pulpa im Vordergrund. Die Organe erscheinen infolge Fehlens fast aller lymphocytären Elemente stark verkleinert und - wie die Retikulinfaserfärbung nach GOMÖRI deutlich zeigt - geradezu kollabiert.

Im Gegensatz zu den ileocoecalen bzw. mesenterialen Lymphknoten zeigen die zum Vergleich herangezogenen Lymphknoten aus dem paraaortalen Ab-

flußgebiet bei allen Versuchstieren relativ geringfügige histologische Veränderungen: hier lassen sich noch vielfach Reste follikulärer Strukturen erkennen und abgesehen von der noch zu erörternden Aktivierung der Retikulumzellen imponiert außerdem eine besonders große Zahl von Übergangszellen und herdförmig verteilten lymphocytären Zellen. Diese Unterschiede zwischen den einzelnen Lymphknotengruppen werden allerdings in auffälliger Weise nur bei den Versuchsgruppen deutlich, die mit URBASON bzw. mit der niedrigen Strahlendosis (300 r) behandelt wurden. Bei den höheren Strahlendosen (650 r bzw. 1000 r) verwischen sich dann jene Besonderheiten auch bei den paraaortalen Lymphknoten in zunehmendem Maße.

Diese Diskrepanz zwischen den Befunden bei verschiedenen Lymphknotengruppen ist nicht neu. Vor allem STUDER (1953) hat auf den uneinheitlichen Schwund der lymphocytären Zellen in Abhängigkeit von der Topik hingewiesen. Als Ursache dieser Unterschiede dürfte in unserem Fall neben der anatomischen Lage aber auch die zusätzliche funktionelle Beanspruchung durch die Lymphdrainage der entsprechenden Lymphknotengruppen zu erwägen sein. Durch die Drainage des mesenterialen Lymphganges wurden gerade die lymphatischen Organe des mesenterialen Einflußgebietes erfaßt, die paraaortalen Lymphknoten dagegen offenbar weniger betroffen.

Überall finden sich als Folge der lymphocytolytischen Wirkung des Cortisons und der cytotoxischen Wirkung der Röntgenstrahlen zwischen dem retikulären Fasernetz vielgestaltige Kern- und Plasmatrümmer. Daneben fällt vielfach eine Phagocytose histiocytärer und retikulocytärer Zellelemente auf, die in der Milz stets den ausgeprägtesten Grad erreicht und zu einer erheblichen Erythro- und Siderophagie führt. Nach RINGERTZ, FAGRAEUS und BERGLUND (1952) geht diese Phagocytose in erster Linie von den Retikulumzellen der Pulpa aus, die Sinuszellen dagegen sollen nur vereinzelt beteiligt sein. KIEF, KNOTHE und SCHIRMEYER (1954) haben das nach Cortisonzufuhr vermehrt auftretende Hämosiderin als gesteigerten Blutabbau in der Milz aufgefaßt und sprechen den Sinusendothelien eine erhöhte Speicherfunktion zu. Im Gegensatz dazu fällt in unseren Versuchen auf, daß in den Lymphknoten die Makrophagen vor allem in den Randsinus, in der Milz jedoch ubiquitär in der roten Pulpa anzutreffen sind. Andererseits dazu vertritt HELLER (1955) die Ansicht, daß Cortison die Fähigkeit der Retikulumzellen zur Phagocytose überhaupt unterdrücke.

Das histologische Bild ist im übrigen von einer Aktivierung der Retikulumzellen beherrscht. Sowohl bei den mit URBASON als auch bei den Röntgenbestrahlten Tieren fällt auf, daß diese Aktivierung jeweils von der Cortison- bzw. Strahlendosis abhängig ist. Die charakteristischsten Bilder werden daher auch bei den mit täglich 10 mg/100 g Körpergewicht URBASON behandelten und bei den mit 1000 r bestrahlten Tieren beobachtet. Die Ganzkörperbestrahlung wurde gewählt, da nach RAPE und PIRINGER-KUCHINKA (1956) bei hoher Strahlensensibilität einerseits und hoher regenerativer Resistenz des lymphoretikulären Gewebes andererseits nach lokaler Bestrahlung bereits nach 32 Stunden wieder lymphatisches Gewebe vorhanden sein kann.

Die MASSHOFF und RIECKERT (1954) am leistungsgesteigerten Lymphknoten zeigen konnten, erweist sich auch bei diesen Versuchen das retikulumzellige System als Reaktionsträger. Neben den großen undifferenzierten und den aus ihnen hervorgehenden großen basophilen Retikulumzellen, die nach MASSHOFF als Keimzellen des retikulären und lymphatischen Gewebes angesehen werden müssen, fallen ferner die kleinen Retikulumzellen und die als Zwischenformen anzusehenden Übergangszellen auf. Diese Einteilung der retikulocytären Zellformen und der ihrer Morphologie adäquaten Funktion wird auch von LENNERT (1961) vorgenommen und bestätigt. MASSHOFF und VOGEL haben erst kürzlich (1967) in einer synoptischen Arbeit über die Orthologie und Pathologie des Lymphknotens auf die entscheidende Bedeutung des retikulumzelligen Systems, insbesondere aber der großen undifferenzierten Retikulumzellen für die Entwicklung und funktionsbedingte Ausreifung der einzelnen lymphatischen Zellreihen erneut hingewiesen. Das retikulumzellige System bewirkt die Repopulation der geschädigten lymphatischen Organe, die zunächst nicht nach dem orthologischen Muster sondern akzidentell verläuft.

Die sonst am leistungsgesteigerten Lymphknoten zu beobachtende unterschiedliche Reaktion von Mark und Rinde läßt sich in unserem Versuch nicht einwandfrei feststellen, vielmehr ist die Reaktion in allen Teilen ausgesprochen uniform und gleichartig. Lymphocyten oder als Folge einer Entwicklung aus kleinen Retikulumzellen entstandene Plasmazellen sind so gut wie nicht anzutreffen. Diese Tatsache entspricht den Ergebnissen HECKNERS (1956), der dem Cortison einen depressorischen Effekt auf das antikörperbildende Zellsystem zuschreibt und ebenfalls eine absolute Verminderung von Plasmazellen beobachtete. Auch CRAIG (1952) fand bei seinen Versuchen, daß sowohl ACTH als auch Cortison bei der

durch ein Antigen stimulierten Antikörperproduktion eine deutliche Hemmung der normalen histologischen Reaktion zur Folge hat. Nach GREGOR und GOWANS (1963) führt sogar der Verlust von Lymphocyten durch den Ductus thoracicus zu einer verminderten Antikörperbildung. Einen gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen Sensibilisierung und Plasmazellenproduktion haben WINTER, DIEFENBACH, STRAUCH und STENDER (1962) in zahlreichen Experimenten feststellen können.

DONTENWILL (1956) ist der Auffassung, daß zwischen der Aktivierung des lymphoretikulären Systems und der Antikörperbildung kein Zusammenhang besteht. Im gleichen Sinne sprechen auch die vorliegenden Ergebnisse und die Arbeiten von MASSHOFF sowie GROSS und HERMS (1965). Danach kann es als sicher gelten, daß nach einer wie auch immer gearteten Stimulierung das lymphoretikuläre Gewebe mit einer fast gesetzmäßigen und determiniert erscheinenden Veränderung reagiert und daß zu dieser Reaktion u. a. auch die Plasmazellen gehören.

Unsere Versuche mit kombinierten Reizmethoden, von denen jede für sich bereits eine erhebliche reaktive Leistung des lymphoretikulären Gewebes erfordert, lassen die zellbildende Kapazität dieses Gewebes und die akzidentelle Cytopoese deutlich hervortreten. Im Vordergrund des reaktiven Prozesses stehen - wie bereits erwähnt - die aktivierten retikulumzelligen Elemente, wobei kleine und große Retikulumzellen zu unterscheiden sind. Mit zunehmender Schädigung bzw. Reizung des lymphatischen Systems verschiebt sich das Verhältnis zwischen kleinen und großen Retikulumzellen zugunsten der großen Zellformen. Da nach MASSHOFF und LENNERT die großen undifferenzierten Zellen als Keimzellen des retikulären und lymphatischen Gewebes anzusehen sind und die kleinen basophilen Retikulumzellen die hauptsächlichsten Funktionsträger des retikulumzelligen Systems darstellen, scheint der Vergleich mit der Linksverschiebung der granulocytären myeloischen Zellreihe angebracht. Mit stärker werdendem Reiz werden alle differenzierten Zellformen zerstört und jene Zellen bleiben übrig, die gewissermaßen als Matrixzellen fungieren und deren Funktion die Zellneubildung ist. Aus diesen durch Pluripotenz ausgezeichneten Zellen entwickeln sich je nach den durch die Funktion bestimmten Bedingungen über die zellige Transformation nach MASSHOFF wieder differente Zellen.

In Parallele zu der Arbeit von MASSHOFF und GROSS (1962) über die

postnatale Entwicklung von Lymphknoten bei der Maus läßt sich für die vorliegenden Ergebnisse mit entsprechender Einschränkung insofern ein morphologisch-äquivalentes Bild aufzeichnen, als im Laufe der ersten postnatalen Woche bei der Maus die zunächst nur als Organlage imponierenden Lymphknoten durch ein Gewebsbild charakterisiert sind, das gleichsam als parenchymale Matrix nur von großen und kleineren retikulumzelligen Elementen beherrscht wird. Darüberhinaus besitzen in beiden Fällen diese zunächst noch undifferenzierten Elemente des lymphoretikulären Gewebes zweifellos polyvalente zellbildende Potenzen, wobei die weitere Ausreifung und Cytopoese im postnatalen Lymphknoten überwiegend in Richtung auf die orthologische Lymphocytopoese verläuft, was in unserem Fall dagegen der akzidentellen Cytopoese entsprechen würde.

Ein weiteres Resultat unserer Versuche ist die Tatsache, daß sogar die Funktion der Phagocytose, die nach SCHERER und STENDER (1963) von allen anderen Funktionen der Retikulumzellen die größte Resistenz insbesondere gegenüber Strahlenschäden aufweist, bei den mit 1000 r bestrahlten Tieren gänzlich erloschen zu sein scheint, während sie bei allen anderen Versuchsgruppen in mehr oder weniger großem Ausmaß anzutreffen ist. Da gerade bei diesem hohen Schädigungsgrad, zusätzlich verstärkt durch die Dauerlymphdrainage, die indifferenten großen Retikulumzellen in den Vordergrund treten, erscheint es berechtigt, die Aktivierung und Proliferation eben jener großen Retikulumzellen als Ausgangspunkt der akzidentellen Cytopoese anzusehen.

Analog liegen die Verhältnisse bei den mit URBASON behandelten Tieren, nur hier ist die Reizwirkung im allgemeinen schwächer; selbst bei den mit größeren URBASON-Dosen behandelten Tieren stehen immer noch die zahlreichen pleomorphen Übergangszellen im Vordergrund; aber auch hier läßt sich im Gegensatz zu den mit kleineren URBASON-Dosen behandelten Tieren eine relativ deutlichere "Linksverschiebung" der retikulumzelligen Elemente feststellen.

Abschließend ist eine Veränderung zu erwähnen, die in besonderer Weise die Retikulumfasern des lymphatischen Systems betrifft. Die retikulären Fasern weisen häufig neben der Verdickung und Vermehrung eine herdförmige Ablagerung von kollagen färbbarem Material zwischen den aryrophilen Fasern auf. Ob - wie es manchmal den An-

schein hat - damit eine Kollagenisierung der Retikulumfasern selbst einhergeht, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden. Jedenfalls wird sowohl von GRUNDMANN als auch von KLOOS (1953) nach längerer Cortison- bzw. Strahlenbelastung des lymphatischen Apparates von Fibrose oder Sklerose des retikulären Fasergerüsts gesprochen. SCHALLOCK (1955) nimmt sogar eine Umwandlung von Retikulocyten in Fibrocyten unter der Bedingung an, daß eine höher viscöse Grundsubstanz gebildet wird. Bei steigendem Viscositätsgrad sollen die Grundsubstanzen mehr Sauerstoff binden und die Retikulocyten damit unter entsprechend verminderter Sauerstoffspannung einem wirksamen Proliferationsreiz ausgesetzt werden, so daß über dem Weg der Bildung von nach SCHALLOCK sogenannten "Fibrilloblasten" Fibrocyten entstehen können. Wieweit bei der in Rede stehenden Veränderung tatsächlich ein ähnlicher Mechanismus vorliegt, kann nicht entschieden werden, erscheint aber zweifelhaft.

Zusammenfassung

Ratten wurden nach Fistelung des mesenterialen Lymphganges einer Ganzkörperröntgen- und Cortisonbelastung ausgesetzt. Die Tiere wurden nach verschiedenen Strahlen- und Cortisondosen in entsprechende Gruppen unterteilt. Die Versuchsdauer wurde jeweils durch die Lebenszeit der Tiere bestimmt.

Das besondere Interesse galt der qualitativen und quantitativen Zellbestimmung in der Lymphe sowie den histologischen Veränderungen in Lymphknoten und Milz.

Der hohe Gehalt der Lymphe an vorwiegend kleinen Lymphocyten nimmt bei den mit Cortison behandelten Ratten diskontinuierlich im Sinne eines intermittierenden Verlaufes ab und sinkt vor dem Tod der Tiere auf extrem niedrige Werte.

Die röntgenbestrahlten Tiere dagegen zeigen einen rapiden Abfall des Zellgehaltes innerhalb der ersten Stunde, der im Laufe des Versuches weiterhin, allerdings relativ geringfügig anhält. In beiden Versuchsgruppen erfolgt außerdem eine deutliche Zellverschiebung, die durch eine absolute Vermehrung von unreifen Zellen gekennzeichnet ist.

Bei den mit Cortison behandelten Tieren ist diese Zellverschiebung deutlich dosisabhängig, während nach Röntgenbestrahlung infolge einer bereits in den ersten Stunden nach der Ganzkörperbestrahlung auftretenden Zellschädigung die Verschiebung der Zellformen nur unsicher zu erfassen ist.

Histologisch sind bei allen Versuchstieren Lymphknoten und Milz an reifen lymphocytären Zellen extrem verarmt, es schwinden außerdem fast alle lymphatischen Sonderstrukturen. Dem Lymphocytenchwund folgt unmittelbar eine erhebliche Aktivierung und Proliferation der Retikulumzellen ohne sofort einsetzende Regeneration der lymphocytären Zellelemente.

Bei den mit Cortison behandelten Tieren ist die retikulocytäre Aktivierung nicht sehr erheblich, dennoch erscheinen reichlich aus Retikulumzellen hervorgegangene vielgestaltige Elemente und

Übergangszellen. In der Milz wird das Bild darüberhinaus von einer hochgradigen Sidero- und Erythrocytrophagie durch retikuläre und histiocytäre Zellelemente beherrscht.

Insgesamt entsteht im lymphoretikulären Gewebe das aus anderen Versuchen bekannte Bild der akzidentellen Cytopoese, die in der vorliegenden Untersuchung durch eine ausgeprägte Aktivierung und Proliferation der retikulären Zellelemente ein besonderes Gepräge aufweist.

Literatur

1. ACKERMANN, A.
BELLIOS, N.
KNOUFF, R.
FRAJOLA, W. Cytochemical changes in lymphnodes and spleen
of rats after total body x-radiation
Blood 9, 795 (1954)
2. ALPEN, E. L.
COOPER, E. H. The effects of ionizing radiation on rat thoracic
duct lymphocytes in vitro
Int. J. Radiat. Biol. 1, 344 (1959)
3. ALPEN, E. L.
COOPER, E. H.
BARKLEY, H. The effects of ionizing radiation on rat lymphoid
tissue in vivo
Int. J. Radiat. Biol. 2, 425 (1960)
4. BAKER, L.
INGLE, D. J.
CHOW HAO LI The histology of the lymphoid organs of rat
treated with adrenocorticotropin
Am. J. Anat. 88, 313 (1951)
A comparison of the histological changes induced
by experimental Hyperadrenocorticalism and
Inanition
Rec. Progr. Horm. Res. 7, 331 (1952)
5. BASERGA, A.
MORISAN, M. Regeneration des lymphatischen Gewebes nach
Prednison
Schweiz. Med. Wschr. 91, 1190 (1961)
6. BIESELE, J. J. Biochemistry of development
London: Pergamon Press (1959)
7. BOLLMANN, J. L.
CRAIN, J. C.
GRINDLAY, J. H. Technique for collection of lymph from liver,
small intestine or thoracic duct of the rat
J. Lab. Clin. Med. 33, 1348 (1948)
8. BROWN, C. S.
HARDENBERGH, E.
TULLIS, J. L. The biochemical, cellular and bacteriologic
changes in the thoracic duct lymph of dogs
exposed to total body irradiation
Naval Medical Research Institute (1950)
9. de BRYN, P. P. H. The effect of x-rays on the lymphatic nodule,
with reference to the dose and relative sensi-
vities of different species
Anat. Rec. 101, 373 (1948)

- 10) BULLOUGH, W. S. Energy relations of mitotic activity
 Biol. Rev. 27, 133 (1952)
 Hormones and mitotic activity
 Vitam. and Horm. 13, 261 (1955)

- 11) CRAIG, J. M. The histology of antigenically stimulated lymph-
 nodes in rabbits given ACTH or Cortison
 Amer. J. Path. 28, 629 (1952)

- 12) DONTENWILL, W. Beeinflussung und Leistung des lymphoretikulären
 Gewebes
 Verh. Dtsch. Ges. Path. 40, 286 (1956)

- 13) DOUGHERTY, T. F. Effect of hormones on lymphatic tissue
 Physiologic. Rev. 32, 379 (1952)

- 14) DOUGHERTY, T. F. Influence of stress stimuli on lymphatic tissues
 KUMAGAI, L. F. of adenalektomized mice
 Endocrinology 48, 691 (1951)

- 15) DOUGHERTY, T. F. Influence of adrenocortical secretion on blood
 WHITE, A. elements
 Am. Science 98, 367 (1943)
 Effect of Pituitary Adrenotropic Hormone on
 lymphoid tissue
 Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 53, 132 (1943)
 Influence of Pituitary Adrenotropic Hormone on
 lymphoid tissue
 Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 56, 26 (1944)
 Influence of hormones on lymphoid tissue structure
 and function. The role of the Pituitary Adreno-
 tropic Hormone in the regulation of the lympho-
 cytes and other cellular elements of the blood
 Endocrinology 35, 1 (1944)
 The role of lymphocytes in normal and immune
 globulin production, and the mode of release of
 globulin from lymphocytes
 Ann. N. Y. Acad. Sci. 46, 859 (1945/46)

- 16) DOUGHERTY, T. F. Relationship of the effects of adrenal cortical
WHITE, A. secretion on lymphoid tissue and on antibody titer
CHASE, J. H. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 56, 28 (1944)
- 17) FRANK, J. A. Studies on the rates of involution and recon-
KUMAGAI, L. F. struction of lymphatic tissue
DOUGHERTY, T. F. Endocrinology 52, 656 (1953)
- 18) FELDMANN, J. D. Endocrine control of lymphoid tissue
Anat. Rec. 110, 17 (1951)
The in vitro reaction of cells to adrenalcortical
steroids with special reference to lymphocytes
Endocrinology 46, 552 (1950)
- 19) FRITZ-NIGGLI, H. Strahlenbiologie, Grundlagen und Ergebnisse
Thieme Verlag 1959
Handbuch der Allgemeinen Pathologie, Bd. 10, T. 1
- 20) GELFANT, S. A study of mitosis in mouse ear epidermis in vitro
Exp. Cell. Res. 21, 603 (1960)
- 21) GESNER, B. M. The output of lymphocytes from the thoracic duct
GOWANS, J. L. of unaesthetized mice
Brit. J. Exp. Path. 43, 424 (1962)
- 22) GOWANS, J. L. The effect of the continuous re-infusion of lymph
and lymphocytes on the output of lymphocytes from
the thoracic duct of rats
Brit. J. Exp. Path. 38, 67 (1957)
- 23) GREEN, H. N. The relation of shock and carbohydrate utili-
GHADIALLY, F. N. sation and cortisone to mitotic activity in the
epidermis of adult male mouse
Brit. Med. J. 3, 496 (1951)
- 24) Mc GREGOR, D. D. The antibody response of rats depleted of lympho-
GOWANS, J. L. cytes by chronic drainage from the thoracic duct
J. Exp. Med. 117, 303 (1963)

- 25) GROSS, U. M.
HERMS, J. Das Verhalten der aktivierten Mäuselymphknoten
nach Röntgenbestrahlung
Beitr. Path. Anat. und Allg. Path. 131, 200 (1960)
- 26) GRUNDMANN, E. Cytologische Untersuchungen über Formen und Ort
der Lymphocytenreifung bei der Ratte
Verh. Dtsch. Ges. Path. 41, 261 (1958)
Durch Nebennierenrindenhormone verursachte Ver-
änderungen des lymphoretikulären Gewebes
Beitr. Path. Anat. und Allg. Path. 119, 377 (1959)
Der morphologische Nachweis von 2 Lymphocyten-
systemen beim Menschen
Klin. Wschr. 18, 941 (1959)
Entstehung und Bedeutung der Lymphocyten
Dtsch. Med. Wschr. 85, 741 (1960)
Gliederung und funktionsbedingter Formenwechsel
der lymphatischen Strukturen
Folia haemat. (Frankf./M.) N. F. 8, 129 (1963)
Allgemeine Cytologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1964)
- 27) HANSEN, H. Physiologie des Lymphocytenwechsels und seiner
Beeinflussbarkeit durch Hormone des Hypophysen-
Adrenalsystems
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1958)
- 28) HECKNER, F. Cortisonwirkung auf das Zellsubstrat der Anti-
körperbildung
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 62, 535 (1956)
- 29) HEINECKE, H. Über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf Tier
Münch. Med. Wschr. 50, 2090 (1903)
Münch. Med. Wschr. 51, 785 (1904)
- 30) HELLER, J. H. Cortisone and phagocytosis
Endocrinology 56, 80 (1955)
- 31) HOLUB, K. Die Bestrahlungsleukopenie der Ratte
Wien, Med. Wschr. 101, 291 (1951)

- 32) INGLE, D. J. Effect of two steroid compounds on weight of
 thymus of adrenalectomized rats
 Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 44, 174 (1940)
- 33) JAFFÉ, L. W. The influence of the suprarenal gland on the
 thymus
 J. Exper. Med. 40, 325 (1924)
- 34) KASS, E. H. Effect of cortisone on nucleoproteins of
 KENDRICIS, M. I. lymphnodes
 Fed. Proc. 11, 472 (1952)
- 35) KIEF, H. Strukturelle Umbauvorgänge in der Milz beidseitig
 KNOTHE, W. epinephrektomierter Ratten nach höheren Dosen
 SCHIRMEYER, E. Cortison und Desoxycorticosteron
 Virch. Arch. 325, 624 (1954)
- 36) KIRSTAEDTER, H.J. Das Verhalten des lymphatischen Systems der Ratte
 bei längerer Lymphgangdrainage
 Beitr. Path. Anat. und Allg. Path. 133, 381 (1966)
- 37) KLOOS, H. Zur Frage der Lymphoklasie nach ACTH
 Freiburger Symposion, Springer Verlag, 116 (1953)
- 38) KOHN, A. Vom adenoiden Gewebe
 Med. Klin. 28, 1041 (1925)
- 39) LENNERT, K. Cytologie der Lymphadenitis
 Handb. d. Spez. Path. Anat. und Hist., Bd. 3,
 Teil A (1961)
- 40) LOWE, C. U. Effect of cortisone on nucleic acid of liver
 WILLIAMS, W. L. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 78, 818 (1953)
 THOMAS, L.
- 41) MANN, J. D. Lymphocytes in thoracic duct, intestinal and
 HIGGINS, G. M. hepatic lymph
 Blood 5, 177 (1950)

- 42) MASSHOFF, W. Vergleichende Cyto- und Histologie des leistungsgesteigerten Lymphknotens
Verh. Dtsch. Ges. Path. 37. Tg., 190 (1953)
Über Reaktionen des lymphatischen Gewebes
Med. Welt, 26, 1393 (1960)
Zur Pathomorphologie der Lymphadenopathien
Dtsch. Med. J. 21, 697 (1965)
- 43) MASSHOFF, W. Untersuchungen über den Reaktionsablauf im
FROSCH, B. Lymphknoten
Virch. Arch. 331, 666 (1958)
- 44) MASSHOFF, W. Postnatale Entwicklung der Lymphknoten bei der
GROSS, U. Maus
Virch. Arch. 335, 109 (1962)
- 45) MASSHOFF, W. Vergleichende Cyto- und Histologie am leistungsgesteigerten Lymphknoten
RIECKERT, P. Frankf. Zschr. Path. 65, 43 (1954)
- 46) MASSHOFF, W. Chromosomenzahl bei der normalen und akzidentellen
SCHLEIER- Cytopoese im Lymphknoten
MACHER, E. Klin. Wochenschr. 22, 1197 (1961)
- 47) MASSHOFF, W. Zur Ortho- und Pathologie der Lymphknoten
VOGEL, A. Sandorama 1,4 (1967)
- 48) MASSHOFF, W. Die Milz in allgemeinpathologischer Sicht
GROSS, U. Der Internist 9,1 (1968)
KORZ, R.
- 49) MENON, M. Effect of cortisone and related compounds on
growth and cell division in the chick embryo
Zschr. für Zellforsch. 56, 619 (1962)
- 50) NOBLE, R. L. The hormones, vol. 1 edit. by G. PINCUS and
K. V. THIMANN, New York, Academie Press (1950)
- 51) PAPE, R. Über die Wiederherstellung des lymphoretikulären
PIRINGER- Gewebes nach Strahlenschäden
KUCHINKA, A. Strahlentherapie 101, 523 (1956)

- 52) RINGERTZ, N.
FAGRAEUS, A.
BERGLUND, K. On the action of cortisone on the thymus and lymphnodes in mice
Acta Path. Scand. Suppl. 93, 44 (1952)
- 53) ROSS, M. H.
FURTH, R. R.
BIGELOW, J. Changes in cellular composition of the lymph caused by ionizing radiation
Blood 7, 414 (1952)
- 54) SALDEEN, T.
LINDER, E. A method for long term collection of lymph from the thoracic duct of rats
Acta Path. et Microbiol. Scand. 49, 433 (1960)
- 55) SANTISTEBAN, G.A. Adrenocortical influences upon the reconstitution of lymphatic tissue following acute involution
Endocrinology 64, 638 (1959)
- 56) SANTISTEBAN, G.A. Comparison of the influences of adrenalcortical hormones on the growth and involution of lymphatic organs
DOUGHERTY, T. F.
Endocrinology 54, 130 (1954)
- 57) SCHALLOCK, G. Funktion und Struktur des lymphoretikulären Gewebes
Regensburger Jahrbuch d. ärztl. Fortbildung 4, 179 (1955)
- 58) SCHERER, E. Strahlenpathologie der Zelle
STENDER, H. ST. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1963)
- 59) SCHMID-BIRCHER, M. Histologische Organveränderungen beim Kaninchen durch hohe Cortisondosen
Beitr. Path. Anat. und Allg. Path. 114, 136 (1954)
- 60) SELYE, H. Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications
Brit. J. Exp. Path. 17, 234 (1936)
Studies on adaptation
Endocrinology 21, 169 (1937)

Einführung in die Lehre des Adaptationssyndroms

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1953)

- 61) STUDER, A. Zur Frage der Angriffsorte von Compound E
 (Cortison)
 Zeitschr. Exp. Med. 121, 287 (1953)
- 62) VALENTINE, N. V. The effect of roentgen-radiation on the pro-
 CRADDOX, C. G. duction of thoracic duct-lymphocytes
 LAWRENCE, J. S. Am. J. Med. Science 217, 379 (1949)
- 63) WEAVER, A. Changes induced in the thymus and lymphnodes of
 the rat by the administration of cortisone and
 sex-hormones and by other procedures
 J. of Path. 69, 133 (1955)
- 64) WHALER, B. C. The blood life-span of the lymphocyte in rabbits
 WIDDICOMBE, J.G. and rats
 J. Physiol. 132, 41 (1956)
- 65) WINTER, H. Beeinflussung der Antikörperbildung durch Corti-
 DIEFENBACH, H. son und Prednisolon
 STRAUCH, D.
 STENDER, H. ST. Zeitschr. für Immunitätsforschung 123, 122 (1962)
- 66) ZOLLINGER, H. U. Radio-Histologie und Radio-Histopathologie
 Handbuch der Allgemeinen Pathologie,
 Bd. X, Teil 1

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Professor Dr. med.
W. Maßhoff (Direktor des Pathologischen Instituts der
Freien Universität Berlin am Westend Krankenhaus),
dem ich für die Überlassung des Themas und für die
wohlwollende Beratung bei dessen Bearbeitung ver-
pflichtet bin.

Lebenslauf

Am 18. 3. 1939 wurde ich, Edgar von Radetzky, als Sohn des Diplom-Volkswirtes Robert von Radetzky und seiner Ehefrau Else geb. Radatz in Berlin-Britz geboren.

Nach fünfjähriger Grundschulzeit vom Herbst 1945 bis September 1950 an der 47/48. Grundschule in Berlin-Britz erfolgte meine Umschulung auf das Canisius-Kolleg in Berlin-Tiergarten, wo ich am 12. 3. 1959 meine Reifeprüfung ablegte.

Nach meiner Immatrikulation am 13. 4. 1959 belegte ich an der Freien Universität Berlin 11 Semester Humanmedizin. Meine naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am 26. 4. 1960, meine ärztliche Vorprüfung am 1. 11. 1961. Am 1. 6. 1965 schloß ich mein Studium mit dem Staatsexamen ab.

Nach meiner Tätigkeit als Medizinalassistent bei Prof. Dr. med. Maßhoff am Pathologischen Institut des Westend-Krankenhauses, bei Prof. Dr. med. Franke, dem Direktor der Chirurgischen Abteilung des Westend-Krankenhauses, bei Prof. Dr. med. Frhr. von Kreß, dem Direktor der I. Med. Klinik des Westend-Krankenhauses und bei Chefarzt Dr. Imholz, dem Leiter der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des St. Joseph-Krankenhauses erhielt ich am 31. 7. 1967 meine Approbation.

Seit dem 1. 8. 1967 bin ich als Assistent an der Neurologischen und Psychiatrischen Klinik der Freien Universität Berlin tätig.

